

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 213/38				
A 6 1 K 31/495	A B F	9454-4C		
	A B M	9454-4C		
	A C D	9454-4C		
	A D A	9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 29 頁) 最終頁に続く

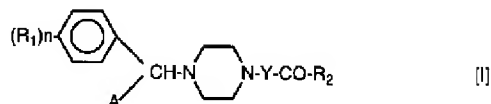
(21) 出願番号	特願平5-283111	(71) 出願人	000231394 日本商事株式会社 大阪府大阪市中央区石町2丁目2番9号
(22) 出願日	平成5年(1993)11月12日	(72) 発明者	久木 正勝 滋賀県彦根市太堂町240
		(72) 発明者	宗田 靖二 兵庫県神戸市東灘区本山北町4-511
		(72) 発明者	今堀 秀和 京都府京都市東山区本町22-499
		(72) 発明者	大田 洋一朗 大阪府高槻市奈佐原1-13-302-1005
		(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ピペラジン不飽和脂肪酸誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 抗ヒスタミン作用が弱いにも係わらず、優れた抗アレルギー作用および抗喘息作用を有し、且つ、低毒性であり、アレルギー疾患または喘息の予防、治療剤として有用な新規化合物を提供する。

【構成】 一般式 [I] :



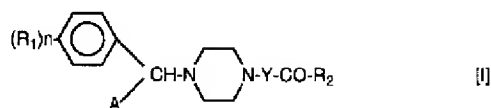
〔式中R₁はH、C₁~C₄アルキル基、C₁~C₄アルコキシ基、-CF₃、-NO₂、-NH₂等；R₂は-OH、C₁~C₈アルコキシ基、C₁~C₄アルキルアミノ基、基-O-(CH₂)_nCH₂-R₃（但しR₃は(置換)フェニル基)等；Aはフェニル基、ナフチル基、2-チエニル基、2-ピリジル基等；Yは少なくとも1個以上の二重結合または三重結合を有するC₃~C₆アルキレン基；nは0~3；をそれぞれ示す〕で示される新規なピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩およびその製造法ならびに当該化

合物またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含有するアレルギー疾患治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式[I]：

【化1】



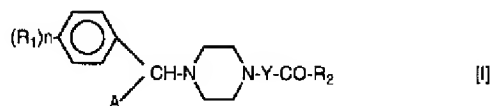
[式中、 R_1 はH、C1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOCH_3$ ； R_2 は $-OH$ 、C1～C8アルコキシ基、C3～C6シクロアルキル-C1～C4アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基、C1～C4アルコキシ-C1～C4アルコキシ基、C1～C4ヒドロキシアルコキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、4-N-ジフェニルメチルピペリジニルオキシ基、C1～C4アルキルアミノ基、 $-O(CH_2)_nCH_2-R_3$ 基(R_3 はフェニル環上にC1～C4アルキルアミノ基、C1～C4アルコキシ基またはメチレンジオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基)；Aはフェニル基、1または2-ナフチル基、2-チエニル基または2-ピリジル基から選ばれる芳香環基であって、これらの芳香環基は環上にC1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ または $-NHCOCH_3$ から選ばれる置換基を有していてもよい；Yは少なくとも1個以上の二重結合または三重結合を有するC3～C6アルキレン基または $-CH_2CR_4=CH-$ 基(R_4 はC1～C4アルコキシ基)；nは0～3を示す。ただし、 R_1 がH、Aがフェニル基、Yが $-CH_2CH=CH-$ 基および R_2 がエトキシ基からなる化合物を除く]で示される新規なピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項2】 Yが少なくとも1個以上のE配位の二重結合を有するC3～C6アルキレン基である請求項1に記載のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項3】 Yが少なくとも1個以上のZ配位の二重結合を有するC3～C6アルキレン基である請求項1に記載のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項4】 一般式[I]：

【化2】



[式中、 R_1 はH、C1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOCH_3$ ； R_2 は $-OH$ 、C1～C8アルコキシ基、C3～C6シクロアルキル-C1～C4アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基、C1～C4アルコキシ-C1

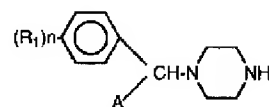
～C4アルコキシ基、C1～C4ヒドロキシアルコキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、4-N-ジフェニルメチルピペリジニルオキシ基、C1～C4アルキルアミノ基、 $-O(CH_2)_nCH_2-R_3$ 基(R_3 はフェニル環上にC1～C4アルキルアミノ基、C1～C4アルコキシ基またはメチレンジオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基)；Aはフェニル基、1または2-ナフチル基、2-チエニル基または2-ピリジル基から選ばれる芳香環基であって、これらの芳香環基は環上にC1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ または $-NHCOCH_3$ から選ばれる置換基を有していてもよい；Yは少なくとも1個以上の二重結合または三重結合を有するC3～C6アルキレン基または $-CH_2CR_4=CH-$ 基(R_4 はC1～C4アルコキシ基)；nは0～3を示す]で示されるピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理的に許容しうる塩の1つ以上を有効成分として含有することを特徴とするアレルギー疾患治療剤。

【請求項5】 請求項2に記載のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理的に許容しうる塩の1つ以上を有効成分として含有することを特徴とする請求項4記載のアレルギー疾患治療剤。

【請求項6】 請求項2および3に記載のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理的に許容しうる塩の1つ以上を有効成分として含有することを特徴とする気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚疾患、じん麻疹の予防薬または治療剤。

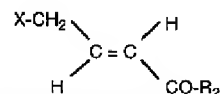
【請求項7】 一般式：

【化3】



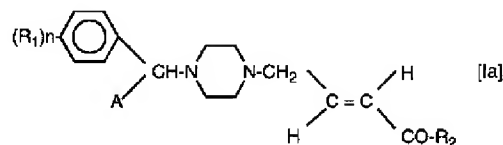
で示される化合物と、一般式：

【化4】



で示される化合物を反応させることを特徴とする、一般式：

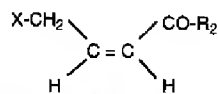
【化5】



[上記各式中、Xは脱離基であり、 R_1 、A、 R_2 およびnは請求項1と同意義である]で示されるピペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理的に許容しうる塩の製造法。

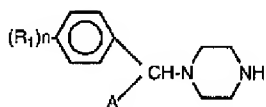
【請求項 8】 一般式： $X-CH_2C\equiv CCOO-R_2$
で示される化合物をリンドラー触媒の存在下で接触還元して得られる一般式：

【化 6】



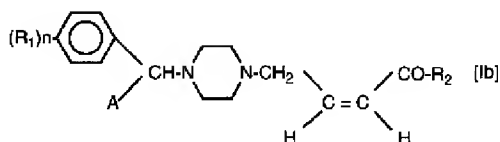
で示される化合物を、一般式：

【化 7】



で示される化合物と反応させることを特徴とする、一般式：

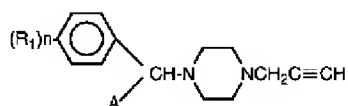
【化 8】



[上記各式中、Xは脱離基であり、 R_1 、A、 R_2 およびnは請求項 1 と同意義である]で示されるピペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理学的に許容しうる塩の製造法。

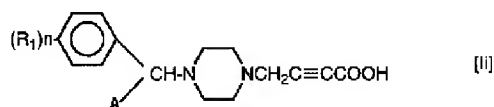
【請求項 9】 一般式：

【化 9】



で示される化合物にアルキルリチウムの存在下で炭酸ガスを反応させて得られる一般式：

【化 10】

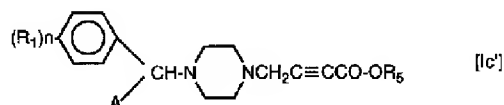


で示される化合物を、一般式： R_5-OH

[式中、 R_5 はメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、iso-ペンチル、sec-ペンチル、n-ヘプチル、i

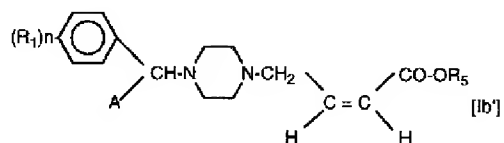
so-ヘプチル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、エトキシプロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、または $-(CH_2)_nCH_2-R_6$ 基(R_6 は3,4-メチレンジオキシフェニルまたは3,4,5-トリメトキシフェニル基、nは0~3)を表す]で示される化合物と反応させて、一般式：

【化 11】



で示される化合物を合成し、さらにリンドラー触媒の存在下で接触還元することを特徴とする、一般式：

【化 12】



[上記各式中、 R_1 、A、 R_2 およびnは請求項 1 と同意義である]で示されるピペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理学的に許容しうる塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

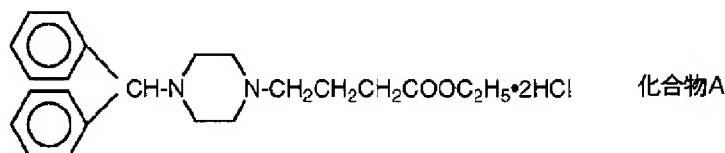
【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗ヒスタミン作用が弱いにもかかわらず優れた抗アレルギー作用を有し、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚疾患、じん麻疹等の治療剤として有用な新規ピペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理学的に許容しうる塩に関するものである。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】従来、抗アレルギー作用、抗喘息作用等を有する化合物は、数多く知られている。本発明と類似したピペラジン誘導体としては、例えば、特開平3-246287号公開公報に、下記化合物(A)等が抗アレルギー剤および抗喘息薬として有用であると記載されているがその効力については記載されていない。

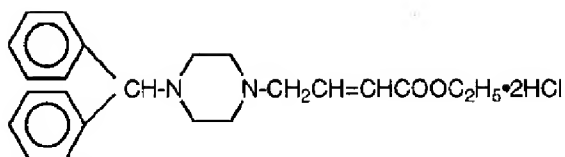
【化 13】



化合物A

また、特開昭59-62577号に、式：

【化 14】



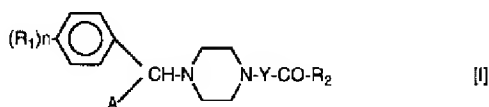
で示される4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル-(2-プテン酸)エチルエステルが心臓血管の製薬組成物として有用であると報告されている。しかしながら、本発明化合物のような構造を有し、且つ、同一薬理作用を有するものは知られていない。

【0003】これまでに数多くの抗ヒスタミン剤が開発され、アレルギー性の皮膚疾患や鼻炎等の治療薬に用いられているが、強い抗ヒスタミン作用の副作用として、中枢抑制作用由来の眠気や鎮静等の症状を有する欠点を持っていた。これらの欠点を克服する方向で、これまで種々の研究がなされてきているが、未だ充分とは言えないのが現状である。本発明者らは、前述の事情を鑑み鋭意研究した結果、優れた抗アレルギー作用を有し、対照薬に比べて抗ヒスタミン作用が弱く、且つ既存薬に比べて低毒性であり、合成が極めて容易である新規なピペラジン不飽和脂肪酸誘導体を見出し、本発明を完成した。

【0004】

【発明の構成】すなわち、本発明のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体は、次の一般式【I】：

【化15】



[式中、 R_1 はH、C1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOCH_3$ ； R_2 は $-OH$ 、C1～C8アルコキシ基、C3～C6シクロアルキル-C1～C4アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基、C1～C4アルコキシ-C1～C4アルコキシ基、C1～C4ヒドロキシアルコキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、4-N-ジフェニルメチルピペラジニルオキシ基、C1～C4アルキルアミノ基、 $-O(CH_2)_nCH_2-R_3$ 基(R_3 はフェニル環上にC1～C4アルキルアミノ基、C1～C4アルコキシ基またはメチレンジオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基)；Aはフェニル基、1または2-ナフチル基、2-チエニル基または2-ピリジル基から選ばれる芳香環基であって、これらの芳香環基は環上にC1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ または $-NHCOCH_3$ から選ばれる置換基を有していてもよい；Yは少なくとも1個以上の二重結合または三重結合を有するC3～C6アルキレン基または $-CH_2CR_4=CH-$ 基(R_4 はC1～C4アルコキシ基)；nは0～3を示す]で示される新規なピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理的

に許容しうる塩に関するものである。

【0005】本発明の前記一般式【I】中、 R_1 で示される、C1～C4アルキル基としてはメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル基；C1～C4アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ基；ハロゲンとしては塩素、臭素、フッ素、ヨウ素が挙げられる。 R_2 で示される、C1～C8アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、iso-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、iso-ヘキシルオキシ；C3～C6シクロアルキル-C1～C4アルコキシ基としてはシクロプロピルメチルオキシ；C3～C6シクロアルキルオキシ基としてはシクロヘキシルオキシ基；C1～C4アルコキシ-C1～C4アルコキシ基としてはメトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ基；C1～C5ヒドロキシアルコキシ基としては $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 基；C1～C4アルキルアミノ基としてはメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、iso-プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基が挙げられる。

【0006】 R_2 で示される、 $-O(CH_2)_nCH_2-R_3$ 中の R_3 で示されるC1～C4アルキルアミノ基としてはメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、iso-プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基；C1～C4アルコキシあるいはメチレンジオキシ基で置換されていてもよいフェニル基としては3,4-メチレンジオキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル基が挙げられる。Aで示される、C1～C4アルキル基で置換されたフェニル基としてはp-メチルフェニル、m-メチルフェニル、o-メチルフェニル、p-トリフルオロメチルフェニル、m-トリフルオロメチルフェニル、o-トリフルオロメチルフェニル基；C1～C4アルコキシ基で置換されたフェニル基としてはp-メトキシフェニル、m-メトキシフェニル、o-メトキシフェニル基；ハロゲンで置換されたフェニル基としてはp-クロロフェニル、m-クロロフェニル、o-クロロフェニル基、p-フルオロフェニル、m-フルオロフェニル、o-フルオロフェニル基が挙げられる。

【0007】Yで示される、二重結合または三重結合を少なくとも1個以上有するC3～C6アルキレン基としては $-CH=CH-$ 、 $-CH_2C\equiv C-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2CH=CH-$ 、 $-CH_2CH=CHCH_2-$ 、

【化16】

(E)- $\overset{H}{\underset{H}{CH_2}}C=C-$ 、 $\overset{H}{\underset{H}{CH_2}}C=CC=C-$ 、(Z)- $\overset{H}{\underset{H}{CH_2}}C=C-$ 基が挙げられる。またYで示される $-CH_2CH_2CH_4=CH-$ 中の R_4 で示されるC1～C4アルコキシ基としてはメト

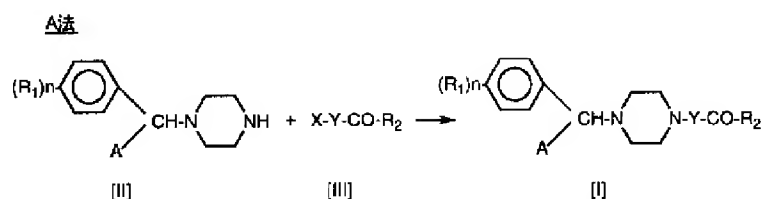
キシ、エトキシ基が挙げられる。

【0008】本発明の前記一般式[I]で示される化合物は所望に応じて薬理的に許容しうる塩に変換することも、また、生成した塩から塩基または酸を遊離させることもできる。本発明の前記一般式[I]で示される化合物の薬理的に許容しうる塩としては、酸付加塩もしくはアルカリ付加塩が提供され、酸付加塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、磷酸等の鉱酸塩、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸等の有機酸塩が、またアルカリ付加

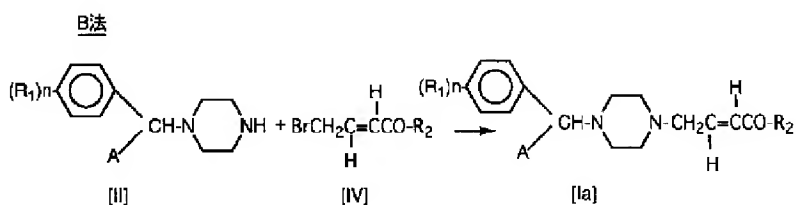
塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム等の金属塩、アンモニウム塩、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ピペリジン等の有機塩基の塩が挙げられる。

【0009】なお、一般式[I]において、二重結合部分に基づくE、Z配位異性体および不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在するが、本発明はこれらの立体異性体並びにその混合物をも包含するものである。本発明の前記一般式[I]で示される新規なピペラジン不飽和脂肪酸誘導体は次に示す種々の方法により製造することができる。

【化17】

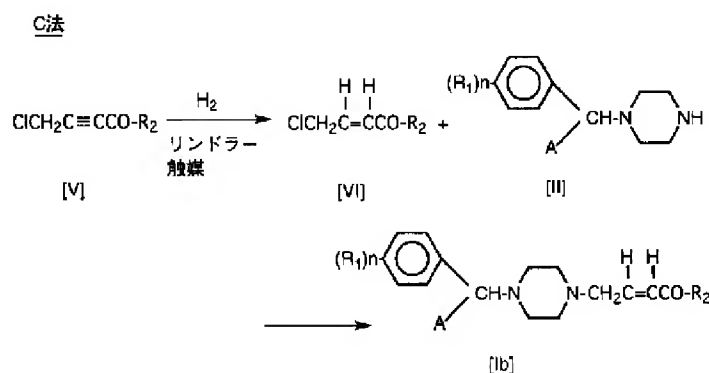


【化18】

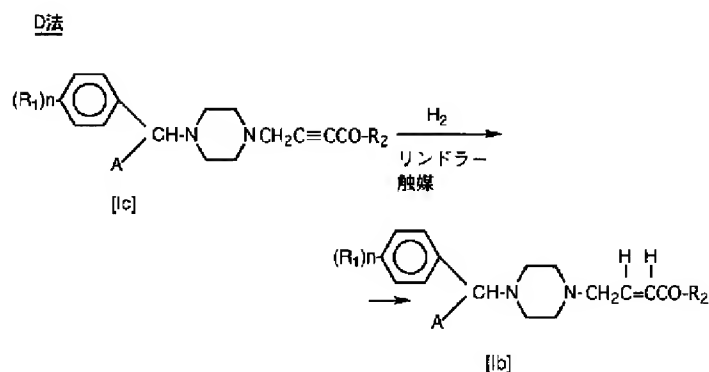


【0010】

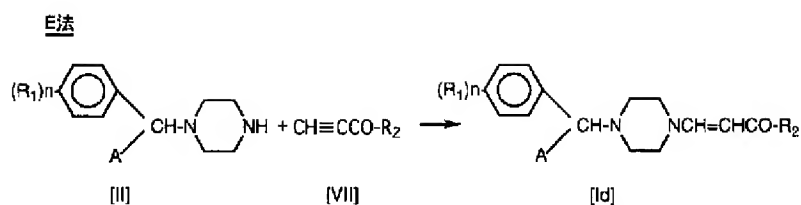
【化19】



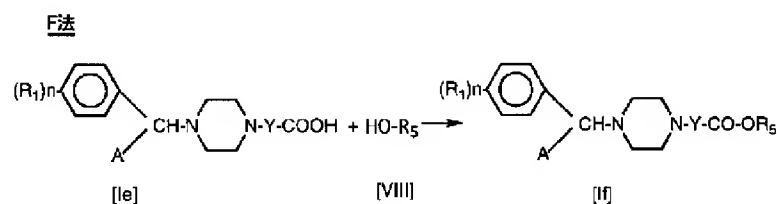
【化20】



【化21】

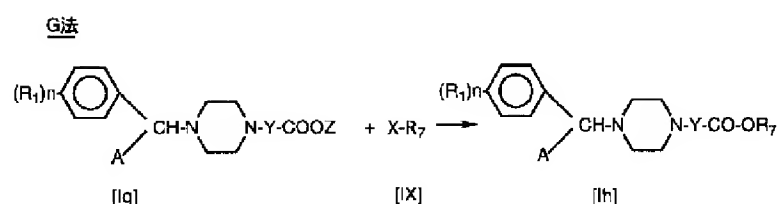


【化22】

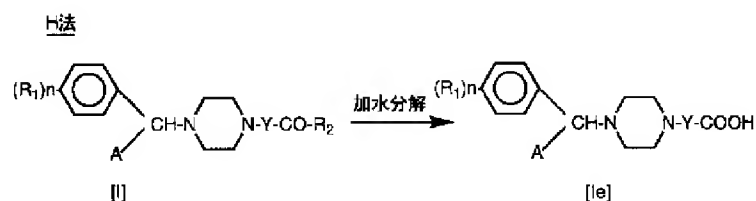


【0011】

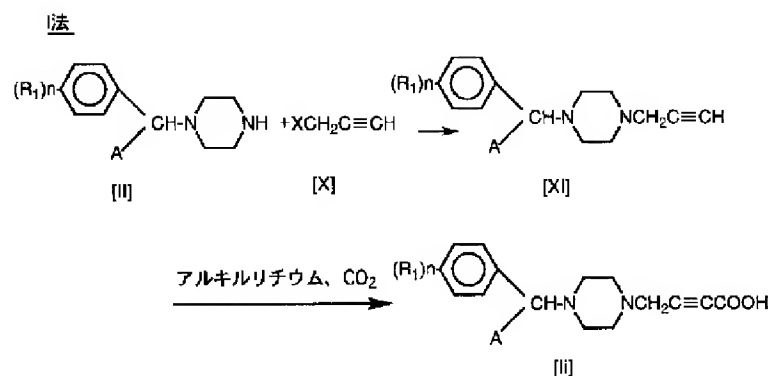
【化23】



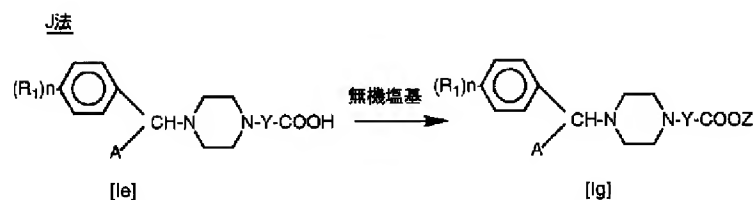
【化24】



【化25】



【化26】



上記式中、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 A 、 X 、 Y 、および n は前記と同意義である。

【0012】A法は、本発明の化合物[I]を製造する方

法である。A法に従って、一般式[I I]を有するピペラジン誘導体に、一般式[I I I]で示されるハロゲン化合物を、無溶媒あるいは溶媒中、脱酸剤としての塩基の存

在下で反応させることにより、化合物[I]を製造することができる。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。また、脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0013】B法は、本発明の化合物[Ia]を製造する方法である。B法に従って、一般式[I I]を有するピペラジン誘導体に、一般式[I V]で示されるE配位のハロゲン化合物を、無溶媒あるいは溶媒中、脱酸剤としての塩基の存在下で反応させることにより、化合物[Ia]を製造することができる。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。また、脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0014】C法は、本発明の化合物[Ib]を製造する方法である。C法に従って、第一工程として一般式[V]を有するハロゲン化ブチン酸誘導体をリンドラー(Lindlar)触媒の存在下で接触還元することにより、一般式[V I]を有するZ配位のハロゲン化ブテン酸誘導体を製造する。本製造法において還元反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム等の無極性溶媒が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。本製造法において使用される水素ガスの圧力は、常圧から10気圧までの範囲である。

【0015】第二工程として一般式[V I]で示されるZ配位のハロゲン化合物と一般式[I I]を有するピペラジン誘導体を、無溶媒あるいは溶媒中、脱酸剤としての塩基の存在下で反応させることにより化合物[Ib]を製造

することができる。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。また、脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0016】D法は、本発明の化合物[Ib]を製造する他の方法である。D法に従って、一般式[I c]で示される化合物をリンドラー触媒の存在下で接触還元することにより、化合物[Ib]を製造することができる。本製造法において還元反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム等の無極性溶媒が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。本製造法において使用される水素ガスの圧力は、常圧から10気圧までの範囲である。

【0017】E法は、前記一般式[I]で示される化合物のうち、Yが-CH=CH-である化合物[I d]を製造する方法である。E法に従って、一般式[I I]を有するピペラジン誘導体に一般式[VII]で示されるプロピオール酸誘導体を無溶媒あるいは溶媒中で反応させることにより、化合物[I d]を製造することができる。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0018】F法は、本発明の化合物[I f]を製造する方法である。F法に従って、一般式[I e]で示されるピペラジン誘導体またはその酸付加塩と一般式[V I I I]で示されるヒドロキシ誘導体を脱水剤としての酸の存在下で反応させることにより、化合物[I f]を製造することができる。式[VIII]中、R₅はメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、iso-ペンチル、sec-ペンチル、n-ヘプチル、iso-ヘプチル、シクロプロピルメチル

ル、シクロヘキシル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、エトキシプロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、または $-(CH_2)_nCH_2-R_6$ 基(R_6 は3,4-メチレンジオキシフェニルまたは3,4,5-トリメトキシフェニル基、 n は0~3)を表す。

【0019】反応方法としては、一般式[I e]とヒドロキシ誘導体の過剰を用いるか、1~2モル当量のヒドロキシ誘導体とその縮合反応を阻害しない無極性溶媒を用いて反応させることができる。本製造法において縮合反応に使用される無極性溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等のベンゼン系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、エチルエーテル、iso-プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、およびジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。本製造法において縮合反応に使用される脱水剤としての酸としては、稀硫酸、濃硫酸、乾燥塩酸ガス等を用いることができる。

【0020】G法は、本発明の一般式[I h]で示される化合物を製造する方法である。G法に従って、一般式[I g]を有するピペラジン誘導体に一般式[I X]で示されるハロゲン化アルキル誘導体を無溶媒あるいは溶媒中で反応させることにより、化合物[I h]を製造することができる。式[I g]中、Zはナトリウム、カリウム、カルシウム等を、式[I X]中、Xは塩素、臭素、ヨウ素； R_7 はメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、iso-ペンチル、sec-ペンチル、n-ヘプチル、iso-ヘプチル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、エトキシプロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチルまたは $-(CH_2)_nCH_2-R_6$ 基(R_6 は3,4-メチレンジオキシフェニルまたは3,4,5-トリメトキシフェニル基、 n は0~3)を表す。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム等の無極性溶媒が挙げられ、また、反応は室温から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0021】H法は、一般式[I]で示される化合物のうち、 R_2 が-OHである化合物[I e]の製造法である。H法に従って、一般式[I]中、 R_2 がC1~C4ア

ルキル基である化合物を、無溶媒あるいは溶媒中酸または塩基で加水分解することにより、化合物[I e]を製造することができる。本製造法において、加水分解に使用される酸としては塩酸、硫酸等が、また、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等が、反応溶媒としては水、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、反応は、0℃から100℃の範囲で行われる。

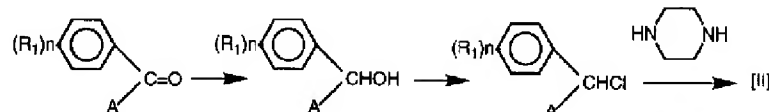
【0022】I法は、本発明の化合物[I i]を製造する方法である。I法に従って、第一工程として、一般式[I I]を有するピペラジン誘導体に一般式[X]で示されるハロゲン化プロピンを、無溶媒あるいは溶媒中、脱酸剤としての塩基の存在下で反応させることにより、一般式[X I]で示されるプロピニルピペラジン誘導体を製造する。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。また、脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。第二工程として、一般式[X I]を有するプロピニルピペラジン誘導体にC1~C4アルキルリチウム、または第二級アミンのリチウムアミドをアルゴンガス、または窒素ガス気流下、無極性溶媒中で反応させ、得られた反応混合物に更に炭酸ガスを反応させることにより化合物[I i]を製造することができる。

【0023】本製造法におけるC1~C4アルキルリチウムとしては、メチルリチウム、エチルリチウム、n-プロピルリチウム、iso-プロピルリチウム、n-ブチルリチウム、iso-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムが挙げられる。また、第二級アミンのリチウムアミドとしては、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。本製造法において縮合反応に使用される無極性溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、n-ヘキサン、エチルエーテル、iso-プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下、好ましくは-78℃から室温の範囲で行われる。

【0024】J法は、本発明の化合物[I g]を製造する方法である。J法に従って、一般式[I e]を有するピペラジン誘導体に無機塩基を反応させることにより、化合物[I g]を製造することができる。一般式[I g]

中、Zはナトリウム、カリウム、カルシウム等を示す。本製造法において反応に使用される無機塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、酸性炭酸カリウム、酸性炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム等が挙げられる。

【0025】前記本発明化合物の製造法において出発原



一般式【I I I】(およびそれに含まれる下記式【I I I a】)で示される化合物は、一部を除き、例えばジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソシエティ(Journal of American Chemical Society)第73巻、309

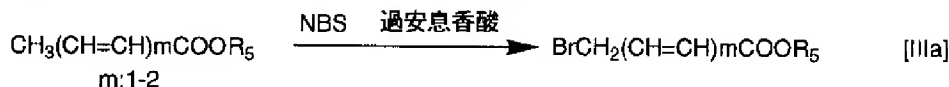
料として用いられる前記一般式【I I】で示される化合物は、一部を除き、例えばジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス(Journal of Pharmaceutical Science)第67巻、900頁、1978年等に記載される化合物であり、次の反応式で示される方法により製造することができる。

【化27】

1頁、1951年等に記載される化合物であり、次の反応式で示される方法により製造することができる。

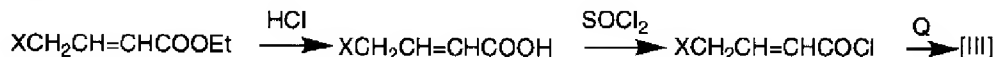
【化28】

1法



【化29】

2法



上記第1法における式【I I I a】中、R₅は前記に同じものを表し、また第2法中、Qはメタノール、エタノール、n-プロパノール、iso-プロパノール、n-ブタノール、iso-ブタノール、sec-ブタノール、n-ペンタノール、iso-ペンタノール、sec-ペンタノール、n-ヘプタノール、iso-ヘプタノール、シクロプロピルメタノール、シクロヘキサノール、メトキシエタノール、メトキシプロパノール、エトキシエタノール、エトキシプロパノール、2-ヒドロキシエタノール、3-ヒドロキシプロパノール、4-ヒドロキシブタノール、5-ヒドロキシペンタノール、2,3-ジヒドロキシプロパノール、またはHO(CH₂)_nCH₂-R₆基(R₆およびnは前記に同じ)などのアルコール類またはアンモニア、メチルアミン、エチルアミン、n-プロピルアミン、iso-プロピルアミンなどのアミン類を表す。

【0026】本発明の前記一般式【I】で示される新規なピペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理的に許容しうる塩は、抗ヒスタミン作用が弱いにも係わらず、抗アレルギー作用に優れており、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚疾患、じん麻疹等の治療剤として有用である。しかも、本発明の化合物は抗菌作用も合わせ有しており、アレルギー性疾患、とくにアトピー性皮膚炎では、その病状が、通常、赤斑、掻痒、崩壊、湿潤、感染、重症化と進行して行くため、抗菌作用を合わせ有する本発明の化合物は抗アレルギー剤として、臨床上きわめて有用である。本発明化合物を薬剤と

して使用する際の投与形態としては、経口、非経口のいずれにおいても投与できる。経口投与剤の剤型としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤およびシロップ剤等が挙げられ、非経口投与剤の剤型としては、例えば、注射剤、噴霧剤、点眼剤、貼付剤および坐剤等が挙げられる。これらの製剤の調製には薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加えることができ、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤および色素等が用いられる。

【0027】経口剤においては、賦形剤として、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース等；崩壊剤、崩壊補助剤として、カルボキシメチルセルロース、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム等；結合剤として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン等；滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウム、タルク；コーティング剤として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等が使用できる。一方、注射剤においては、水性あるいは用時溶解形注射剤を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤として、注射用水、生理食塩液、プロピレングリコール等；等張化剤として、ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等；pH調製剤として、無機酸、有機酸または無機塩基、有機塩基等の製剤用成分を使用できる。本発明化合物の治療患者への投与量は、経口投与で通常成人の場合1日0.1mg~300mgであるが、

年齢、症状等により適宜増減することができる。

【0028】

【実施例】以下に参考例および実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

4-プロモブテン酸iso-プロピルアミドの製造

i) 4-プロモブテン酸：10.57 g (0.055モル) の4-プロモブテン酸エチルエステルの20 ml 無水エタノール溶液を-15℃に冷却し、攪拌下、20 ml の5 N-KOH水溶液を徐々に滴下し、1.5時間攪拌する。更に0℃で2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、残渣をエーテルで洗浄し、水層を、冷却下、10%稀硫酸で酸性とし、エーテルで抽出、乾燥し、溶媒を留去し、残留物に無水硫酸マグネシウムを添加後、温リグロインで震振し、上澄みをデカント分取する。この操作を数回繰り返し、全てを合わせ冷却し、目的物のプリズム状晶、融点63-69℃、収量3.4 g (37.5%) を得る。

NMR δ (CDCl₃) ppm 3.91-4.25 (m, 2H)、5.80-6.33 (d, J=15 Hz, 1H)、6.82-7.41 (m, 1H)、9.55 (s, 1H)。

質量分析 EI-MS m/z 164 (M⁺)

CI-MS m/z 165 (M⁺+1)。

【0029】ii) 4-プロモブテン酸クロライド：8.46 g (0.051モル) の4-プロモブテン酸の15 ml の無水クロロホルム溶液を冷却下、5.4 ml (0.077モル) の塩化チオニルを滴下し、1.5時間加熱還流する。反応混合物を減圧蒸留し、目的物の黄色油状物、沸点82-87℃/21 mmHg、収量4.16 g (49%) を得る。

iii) 4-プロモブテン酸iso-プロピルアミド：0.83 g (0.013モル) のiso-プロピルアミン、1.9 ml (0.013モル) のトリエチルアミン、4 ml の無水クロロホルム溶液に氷冷下、2.5 g (0.014モル) の4-プロモブテン酸クロライドの8 ml 無水クロロホルム溶液を徐々に滴下し、室温で5時間加熱還流する。反応液を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：クロロホルム) に付し、目的物の淡黄白色プリズム状晶、融点67-70℃、収量2.04 g (76.4%) を得る。

【0030】参考例2

[(4-アセトアミノフェニル) フェニルメチル] ピペラジンの製造

i) 4-アセトアミノベンゾフェノン：10 g (0.051モル) の4-アミノベンゾフェノンと当モルのトリエチルアミンを50 ml の無水クロロホルムに懸濁させ、氷冷下4.4 g (0.056モル) の塩化アセチルの

20 ml 無水クロロホルム溶液を滴下し、そのまま室温で一晩攪拌する。反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、13.81 g (定量的) の淡黄色結晶を得る。得られる粗結晶を酢酸エチルエステルから再結晶し7.87 g (64.5%)、融点142-148℃の目的物を得る。

ii) 4-アセトアミノベンズヒドロール：7.87 g (0.033モル) の4-アセトアミノベンゾフェノンを無水エタノールに懸濁させ、当モルの水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ加え室温で3.5時間攪拌する。反応終了後溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルエステルに溶解、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、目的物の4-アセトアミノベンズヒドロール8.15 g (定量的)、融点126-132℃の淡黄色結晶を得る。

【0031】iii) (4-アセトアミノフェニル) フェニルメチルクロリド：1.2 g (0.005モル) の4-アセトアミノベンズヒドロールを無水クロロホルムに溶解し氷冷下0.55 ml (0.0075モル) の塩化チオニルを滴下し1.5時間還流する。反応終了後、溶媒を留去し、未精製のまま次の反応に使用する。

iv) [(4-アセトアミノフェニル) フェニルメチル] ピペラジン：2.58 g (0.03モル) の無水ピペラジンと当モルのトリエチルアミンを12 ml の無水クロロホルムに懸濁させ、氷冷下1.29 g (0.005モル) の4-アセトアミノベンズヒドロールクロリドの13 ml 無水クロロホルム溶液を滴下し、そのまま室温で一晩攪拌する。反応終了後、反応液を水洗し、5%塩酸で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、1.47 g (95%) の濃黄色アモルファスの目的物を得る。

NMR δ (CDCl₃) ppm 2.07 (s, 3H)、2.18-3.25 (m, 9H)、4.20 (s, 1H)、6.95-7.68 (m, 9H)、8.02 (s, 1H)。

質量分析 EI-MS m/z 309 (M⁺)

CI-MS m/z 310 (M⁺+1)。

【0032】参考例3

6-プロモ-2,4-ヘキサジエン酸エチルエステルの製造

32.4 g (0.23モル) のソルビン酸エチルエステル、40.6 g (0.228モル) のN-プロモスクシンイミド(NBS)と0.53 g の過酸化ベンゾイルを140 ml のベンゼンに懸濁させ20時間還流する。反応溶液を冷却後水洗し、ベンゼン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチルエステル：ヘキサン=1:50) に付し、10.45 g (26.8%) の淡黄色油状物を得る。

NMR δ (CDCl₃) ppm 1.15–1.50 (t, J=6.6 Hz, 3H)、3.97–4.45 (m, 4H)、5.80–6.49 (m, 3H)、7.05–7.53 (m, 1H)。

質量分析 EI-MS m/z 218 (M⁺)

CI-MS m/z 219 (M⁺+1)。

【0033】参考例4

1- (ジフェニルメチル) -4- (2-プロピニル) ピペラジンの製造

2.52 g (0.010 mol) の1- (ジフェニルメチル) ピペラジンおよび1.01 g (0.010 mol) のトリエチルアミンを40 mlのメタノールに溶解させ、室温下で1.19 g (0.010 mol) の3-ブロモ-1-プロピンを加える。反応溶液を4時間還流し、冷後濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解し水洗する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン) に付し、目的画分を濃縮し、得られた粗結晶を2-プロパノールで再結晶し、1.67 g (58%)、融点88–90℃の目的物を得る。

NMR δ (CDCl₃) ppm 2.22 (t, J=2.4 Hz, 1H)、2.35–2.64 (m, 8H)、3.25 (d, J=2.4 Hz, 2H)、4.23 (s, 1H)、7.10–7.51 (m, 10H)。

質量分析 EI-MS m/z 290 (M⁺)

CI-MS m/z 291 (M⁺+1)。

【0034】参考例5

1- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -4- (2-プロピニル) ピペラジンの製造

14.3 g (0.050 mol) の1- (4-クロロベンズヒドリル) ピペラジンおよび5.56 g (0.055 mol) のトリエチルアミンを200 mlのベンゼンに溶解させ、氷冷下で6.54 g (0.055 mol) の3-ブロモ-1-プロピンを加える。反応溶液を1時間還流させ、冷後濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させて水洗する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン: メタノール=50:1) に付し、13.6 g (84%) の黄色油状物として目的物を得る。

NMR δ (CDCl₃) ppm 2.18 (t, J=2.4 Hz, 1H)、2.34–2.58 (m, 8H)、3.20 (d, J=2.4 Hz, 2H)、4.12 (s, 1H)、7.02–7.35 (m, 9H)。

【0035】実施例1 (A法)

4- [4- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -1-ピペラジニル] -2-ブテン酸エチルエステル・2塩酸塩 (化合物番号5) の製造

4.3 g (0.015 mol) の1- (4-クロロベンズヒドリル) ピペラジンを40 mlのベンゼンに懸濁させ、

5.01 g (0.02 mol) の4-プロモクロトン酸エチルと当モルのトリエチルアミンを加え、5時間還流する。反応液を冷却、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム: メタノール=100:1) に付し、4.67 g (78.1%) の黄色油状物を得る。得られる油状物を塩酸メタノール (16%) により塩酸塩とし、得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、融点191–196℃、収量2.84 g (47.5%) で目的物を得る。

【0036】実施例2 (B法)

(E) -4- [4- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -1-ピペラジニル] -2-ブテン酸エチルエステル・2塩酸塩 (化合物番号83) の製造

28.5 g (0.25 mol) の(E) -2-ブテン酸エチルエステル、44.5 g (0.25 mol) のN-ブロモスクシンイミド、0.1 gの過酸化ベンゾイル、および100 mlの乾燥ベンゼンの混合物を6時間還流させる。冷後濾過し、濾液を0.5%硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で続けて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮する。得られる残留物を蒸留することにより、沸点84–85℃/10 mmHg、29.8 g (62%) の(E) -4-プロモ-2-ブテン酸エチルエステルを得る。次に、8.6 g (0.03 mol) の1- (4-クロロベンズヒドリル) ピペラジンを50 mlのベンゼンに懸濁させ、6.36 g (0.033 mol) の(E) -4-プロモ-2-ブテン酸エチルエステルと当モルのトリエチルアミンを加え、1時間還流する。反応液を冷却、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン: メタノール=30:1) に付し、得られる黄色油状物を塩酸メタノール (16%) により塩酸塩とし、得られる粗結晶を2-プロパノールから再結晶させ、融点196–200℃、収量5.76 g (41%) で目的物を得る。

【0037】実施例3 (C法)

(Z) -4- [4- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -1-ピペラジニル] -2-ブテン酸エチルエステル・マレイン酸塩 (化合物番号95) の製造

14.6 g (0.1 mol) の4-クロロ-2-ブチン酸エチルエステルを100 mlのアセトンに溶解させ、

1.1 gのリンドライ触媒存在下、18時間1 atmの水素圧力下常温において接触水素化還元反応を行う。反応終了後、濾過し、濾液を濃縮させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン: アセトン=30:1) に付し、(Z) -4-クロロ-2-ブテン酸エチルエステル4.98 gを無色油状物として得る。この化合物は、これ以上精製せずに次の反応に用いる。この化合物1.48 g (0.01 mol) および1.43 g (0.005 mol) の1- (4-クロロベンズヒ

ドリル) ピペラジンを30mlのベンゼンに溶解させ、1.01g(0.01モル)のトリエチルアミンおよび1滴のDMF存在下、12時間還流させる。冷後濾過し、濾液を濃縮させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=50:1)に2回付し、0.43gの黄色油状物を得る。この化合物を常法によりマレイン酸塩とし、酢酸エチルエステル/メタノールで2回再結晶させることにより、融点164-166℃、白色結晶の目的物を0.09g得る。

【0038】実施例4(D法)

(Z)-4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸エチルエステル・マレイン酸塩(化合物番号95)の製造
2.41g(0.0067モル)の4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブチン酸エチルエステルを50mlのアセトンに溶解させ、0.16gのリンドラー触媒の存在下、1atmの水素圧力下、常温で接触水素化還元反応を行う。7時間後に反応を終了させ、反応溶液を濾過し、濾液を濃縮させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=50:1)に付し、淡黄色油状物を得る。このものを常法によりマレイン酸塩とし、酢酸エチルエステル/メタノールで2回再結晶させることにより、融点164-166℃、0.81g(26%)の目的物を得る。

【0039】実施例5(E法)

3-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-プロペン酸エチルエステル(化合物番号1)の製造
2.87g(0.01モル)の1-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジンを7mlのエタノールに溶解し、氷冷下1.29g(0.013モル)のプロピオール酸エチルと7mlのエタノール混液を滴下する。しばらく放置し析出してくる結晶を濾取し2.5g(65.8%)の白色結晶を得る。得られる粗結晶をエタノールから再結晶し融点106-108℃、収量1.95g(51.3%)で目的物を得る。

【0040】実施例6(F法)

4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸iso-プロピルエステル・2塩酸塩(化合物番号7)の製造
1g(0.003モル)の4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸を100mlのiso-プロパノールに溶解し、氷冷下1mlの濃硫酸を滴下し一晩還流する。溶媒を少量残して減圧留去し、残渣に水を加え炭酸ナトリウムで中和しエーテルで抽出する。エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、1.1g(定量的)の淡黄色油状物を得る。得られる油状物を塩酸メタノール溶液

(9.9%)により塩酸塩とし、得られる粗結晶をエタノールから再結晶し融点195-199℃、収量0.71g(64.5%)で無色針状晶の目的物を得る。

【0041】実施例7(G法)

4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸3-ヒドロキシプロピルエステル・2塩酸塩(化合物番号17)の製造
1.17g(0.003モル)の4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸ナトリウム塩を15mlの無水エタノールに溶解し0.27ml(0.003モル)の3-ブromo-1-プロパノールを加え70時間還流した。溶媒留去した後残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗、乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:メタノール=50:1)に付し、0.32g(25%)の黄色油状物を得る。得られる油状物を塩酸メタノール(9.9%)により塩酸塩とし、0.28g(21.9%)で淡黄色アモルファスの目的物を得る。

【0042】実施例8(H法)

4-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸(化合物番号56)の製造
4.4g(0.012モル)の4-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸エチルエステルを43mlの5%塩酸に溶解し、2.5時間還流する。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でPH7.2に調製しクロロホルムで抽出する。クロロホルム層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:メタノール=10:1)に付し、1.68g(42%)の白色結晶を得る。得られる粗結晶をメタノールから再結晶し融点108-110℃、収量1.07g(26.7%)で目的物を得る。

【0043】実施例9(I法)

4-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]-2-ブチン酸(化合物番号57)の製造
1.45g(0.005モル)の1-(ジフェニルメチル)-4-(2-プロピニル)ピペラジンを50mlの無水エーテルに溶解させ、窒素置換下-78℃においてn-ブチルリチウム・n-ヘキサン溶液(1.6M)を3.8ml(0.006モル)滴下する。30分間そのまま攪拌後、炭酸ガスを過剰量注入させ、ゆっくり室温まで昇温させる。30mlの水を注意深く加え、エーテルで洗浄後、水層を分取する。水層を10%塩酸水溶液で弱酸性にし、ジクロロメタンで2回抽出する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を濃縮し、残渣をエタノール-メタノール混合溶媒で再結晶させることにより融点112-115℃、0.82g(49%)、白色ブリズム晶の目的物を得る。

【0044】実施例10(J法)

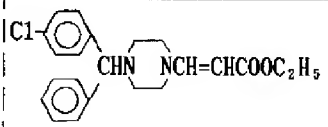
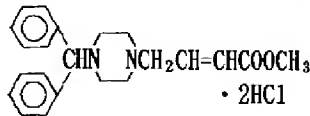
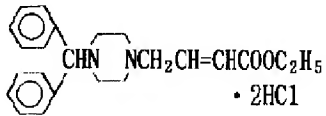
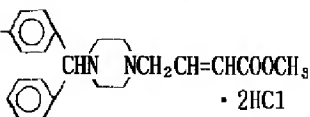
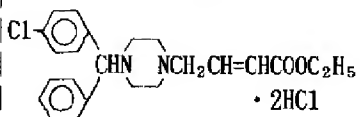
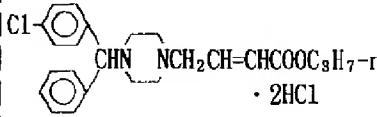
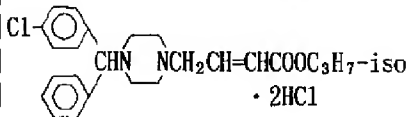
4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸・ナトリウム塩(化合物番号60)の製造

0.2 g (0.0005モル)の4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸を8 mlのエタノールに加熱溶解し、冷却後当モルの水酸化ナトリウムのエタノール溶液2 mlを

濾紙を通して滴下する。溶媒を留去することで融点214-222℃、収量0.23 g(定量的)の白色結晶を得る。

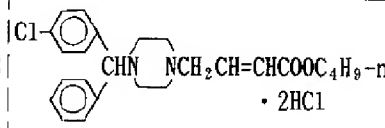
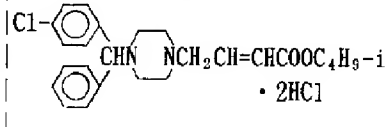
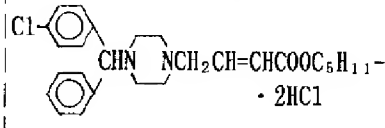
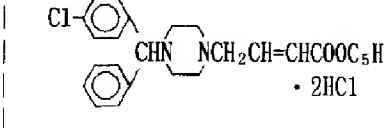
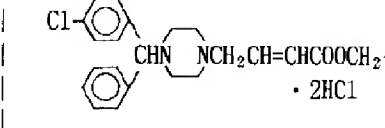
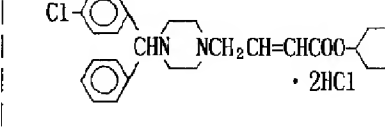
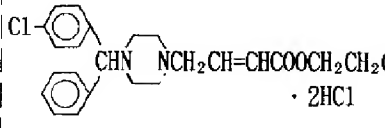
【0045】前記実施例に記載した方法と同様な方法を用い、次の表に示す化合物を製造する。

【表1】

化合物 No	構造式	融点 (℃) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 CI m/z EI m/z
1		106-108 EtOH	1.1-1.35(t, 3H), 2.25-2.6(m, 4H), 3.05-3.4(m, 4H), 3.9-4.35(d, 2H), 4.2(1H, S), 4.5-4.8(d, 1H), 7.1-7.55(m, 10H)	384 385
2		171-175 EtOH	2.45(s, 8H), 3.0-3.3(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.25(s, 1H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.5-7.1(m, 10H), 7.1-7.6(m, 10H)	350 351
3		170-175 EtOH	1.1-1.4(t, 3H), 2.95(s, 8H), 3.05-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(q, 3H), 5.85-6.15(d, 1H), 5.7-7.2(m, 1H), 7.2-7.6(m, 10H)	364 365
4		147-151 EtOH	2.45(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.7-7.1(m, 1H), 7.1-7.5(m, 9H)	384 385
5		191-196 EtOH	1.2-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.3(d, 2H), 4.05-4.45(q, 3H), 5.85-6.25(d, 1H), 6.6-7.1(m, 1H), 7.15-7.60(m, 9H)	399 (M ⁺ +1) 399
6		186-189 iso-ProH	0.8-1.05(t, 3H), 1.5-2.0(m, 2H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(t, 1H), 5.8-6.1(m, 1H), 6.5-7.5(m, 9H)	412 413
7		172-176 MeOH	1.1-1.4(t, 6H), 2.5(s, 8H), 3.05-3.30(d, 2H), 4.25(s, 1H), 4.85-5.30(m, 1H), 5.75-6.15(d, 1H), 6.7-7.15(m, 1H), 7.35(m, 9H)	412 413

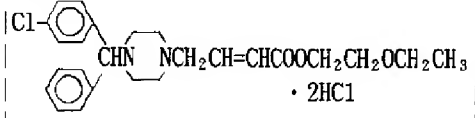
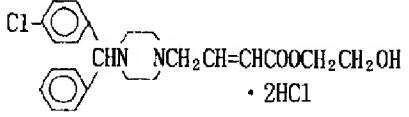
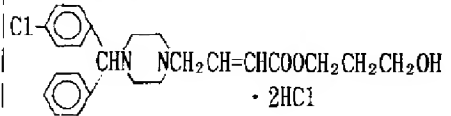
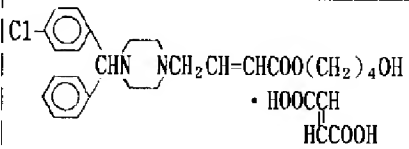
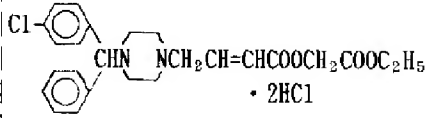
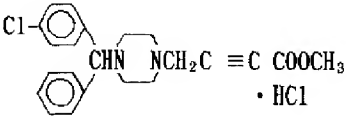
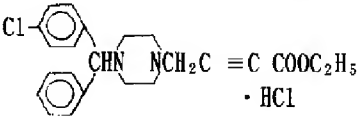
【0046】

【表2】

化合物 No	構造式	融点 (°C) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 CI _m /z EI _m /z
8	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHN}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOC}_4\text{H}_9-n \cdot 2\text{HCl}$	170-175 iso-PrOH	0.8-2.0(m, 7H), 2.45(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(t, 2H), 4.3(s, 1H), 5.8-6.1(m, 1H), 6.6-7.5(m, 10H)	426 427
9	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHN}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOC}_4\text{H}_9\text{-iso} \cdot 2\text{HCl}$	132-137 iso-PrOH	0.9-1.0(d, 6H), 1.5-2.1(m, 1H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 3.85-4.0(d, 2H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.1(m, 1H), 6.7-7.5(m, 9H)	426 427
10	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHN}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOC}_5\text{H}_{11-n} \cdot 2\text{HCl}$	154-159 iso-PrOH	0.9-2.0(m, 9H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.1(d, 2H), 4.0-4.3(t, 2H), 4.3(s, 1H), 5.7-6.0(m, 1H), 6.5-7.5(m, 9H)	440 441
11	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHN}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOC}_5\text{H}_{11}\text{-iso} \cdot 2\text{HCl}$	130-135 iso-PrOH	0.9-1.0(d, 6H), 1.5-2.0(m, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(t, 2H), 4.3(s, 1H), 5.8-6.05(m, 1H), 6.6-7.5(m, 9H)	440 441
12	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHN}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOCH}_2\text{-cyclopropyl} \cdot 2\text{HCl}$	125-130 iso-PrOH	0.2-1.5(m, 5H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 3.95-4.05(d, 2H), 4.3(s, 1H), 5.9-6.2(m, 1H), 6.7-7.5(m, 10H)	424 425
13	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHN}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOO-cyclohexyl} \cdot 2\text{HCl}$	146-152 iso-PrOH	1.0-2.1(m, 10H), 2.2(s, 1H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.25(d, 2H), 4.2(s, 1H), 5.7-6.2(d, 1H), 6.1-7.0(m, 1H), 7.1-7.6(s, 9H)	452 453
14	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHN}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \cdot 2\text{HCl}$	124-128 iso-PrOH	2.5(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.4(s, 3H), 3.5-3.8(m, 2H), 4.1-4.3(m, 3H), 5.8-7.5(m, 11H)	428 429

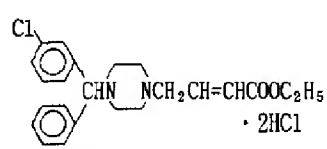
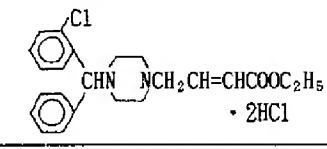
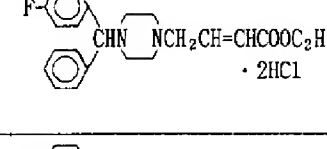
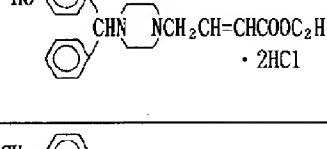
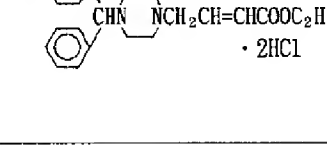
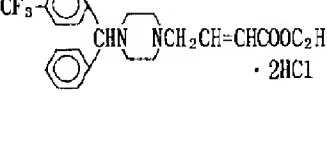
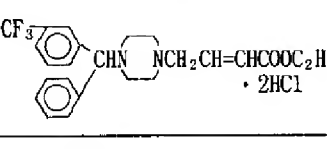
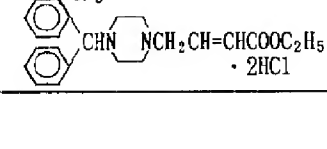
【0047】

【表3】

化合物 No	構造式	融点 (°C) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 CI m/z EI m/z
15	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3 \cdot 2\text{HCl}$	123-128 iso-PrOH	1.0-1.3(t, 3H), 2.4(s, 3H) 3.0-3.2(d, 2H), 3.3-3.8(m, 4H), 4.1-4.3(m, 3H), 5.8-7.5(m, 11H)	442 443
16	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \cdot 2\text{HCl}$	---	1.25-1.7(m, 2H), 2.4-2.95(m, 8H), 3.25-3.5(d, 2H), 4.2-4.6(m, 3H), 6.0-6.4(d, 1H), 6.7-7.1(m, 1H), 7.3-7.7(m, 9H)	414 415
17	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \cdot 2\text{HCl}$	---	1.75-2.25(m, 2H), 2.3-3.35(m, 8H), 3.1-3.35(d, 2H), 3.6-3.9(t, 2H), 4.2-4.5(m, 3H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.55-7.1(m, 1H), 7.1-7.6(m, 9H)	428 429
18	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOO}(\text{CH}_2)_4\text{OH} \cdot \text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	153-157 AcOEt	1.6-1.7(m, 4H), 2.42(s, 8H) 3.0-3.15(d, 2H), 3.4(t, 2H) 4.1(t, 2H), 4.18(s, 1H), 5.9(d, 1H), 6.62-6.8(m, 1H), 7.03-7.35(m, 9H)	--- 443
19	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot 2\text{HCl}$	130-135 iso-PrOH	1.1-1.35(t, 3H), 2.4(s, 8H) 3.1-3.4(d, 2H), 4.0-4.4(q, 2H), 4.2(s, 1H), 4.55(s, 2H) 5.8-7.5(m, 11H)	456 457
20	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C COOCH}_3 \cdot \text{HCl}$	125-128	2.39-2.62(m, 8H), 3.42(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.20(s, 1H) 7.10-7.40(m, 9H)	382 383
21	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{HCl}$	122-125	1.30(t, 3H), 2.42-2.70(m, 8H), 3.48(s, 2H), 4.25(q, 2H) 4.36(s, 1H), 7.15-7.48(m, 9H)	396 397

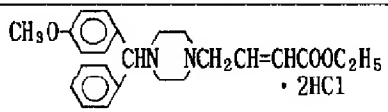

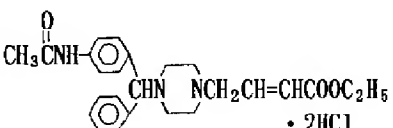
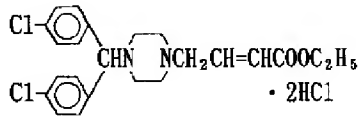
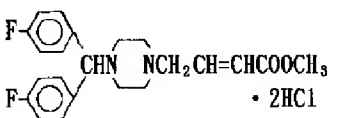
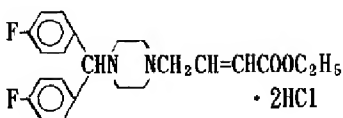
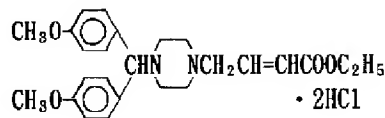
【0048】

【表4】

化合物 No	構造式	融点 (℃) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 CI _m /z EI _m /z
22	 • 2HCl	182-186 EtOH/ MeOH	1. 1-1.55(t, 3H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3. 2(d, 2H), 3. 95-4. 4(m, 3H), 5. 7-6. 1(d, 1H), 6. 5- 7. 5(m, 10H)	398 399
23	 • 2HCl	181-186 EtOH	1. 1-1. 4(t, 3H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3. 2(d, 2H), 3. 9-4. 3(q, 2H), 4. 75(s, 1H), 5. 65-6. 1 (d, 1H), 7. 1-7. 4(m, 10H)	398 399
24	 • 2HCl	185-189	1. 1-1. 35(t, 3H), 2. 2(s, 8H), 2. 9-3. 1(d, 2H), 3. 8-4. 2(q, 3H), 5. 6-6. 0(d, 1H), 6. 5- 7. 0(m, 1H), 7. 1-7. 4(m, 9H)	382 383
25	 • 2HCl	170-175	1. 1-1. 4(t, 3H), 2. 5(s, 8H), 3. 0-3. 2(d, 2H), 4. 0-4. 4(m, 3H), 5. 8-7. 5(m, 11H)	---
26	 • 2HCl	161-164 EtOH	1. 15-1. 45(t, 3H), 2. 25(s, 3 H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3. 2(d, 2 H), 4. 0-4. 4(q, 2H), 4. 2(s, 1H), 5. 8-6. 15(d, 1H), 6. 7- 7. 5(m, 10H)	378 379
27	 • 2HCl	206-210 EtOH	1. 15-1. 5(t, 3H), 2. 5(s, 8H), 3. 1-3. 3(d, 2H), 4. 0-4. 5(q, 2H), 4. 35(s, 1H), 5. 8-6. 2 (d, 1H), 6. 7-7. 2(m, 1H), 7. 2 -7. 7(m, 9H)	---
28	 • 2HCl	193-196 EtOH	1. 3-1. 6(t, 3H), 2. 6(s, 8H), 3. 2-3. 45(d, 2H), 4. 1-4. 5(m, 3H), 5. 8-6. 3(d, 1H), 6. 6-7 . 1(m, 1H), 7. 2-7. 9(m, 9H)	432 433
29	 • 2HCl	98-102	1. 1-1. 5(t, 3H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3. 3(d, 2H), 3. 9-4. 4(q, 2H), 4. 7(s, 1H), 5. 7-6. 1(d, 1H), 6. 7-8. 2(m, 10H)	432 433

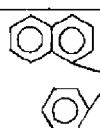
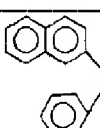
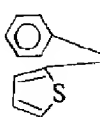
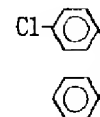
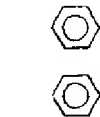
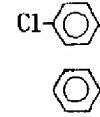
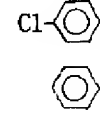
【0049】

【表5】

化合物 No	構造式	融点 (℃) 再結晶 溶媒	¹ H NMR	質量 分析値 CI m/z EI m/z
30		181-185 EtOH	1.1-1.4(t, 3H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.75(s, 3H), 4.0-4.4(q, 2H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.15(d, 1H), 6.5-7.5 (m, 10H)	--- ---
31		135-140	1.15-1.4(t, 3H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.95-4.4 (q, 3H), 5.7-6.1(d, 1H), 6.6 5-7.1(m, 1H), 7.25(s, 5H), 7.4-7.7(d, 2H), 8.0-8.2(d, 2H)	409 410
32		148-153	1.1-1.5(t, 3H), 2.1(s, 3H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.3(d, 2H), 3.9-4.45(m, 3H), 5.7-6.2(d, 1H), 6.4-7.0(m, 1H), 7.0- 7.8(m, 10H)	421 422
33		212-217 EtOH	1.15-1.45(t, 3H), 2.45(s, 8 H), 3.05-3.3(d, 2H), 4.0- 4.45(q, 2H), 4.2(s, 1H), 5.8 -6.2(d, 1H), 6.7-7.2(m, 1H) 7.3(s, 8H)	432 433
34		171-175 EtOH	2.45(s, 8H), 3.05-3.25(d, 3H), 3.7(s, 3H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.1(d, 1H), 6.8-7.5(m, 9H)	386 387
35		196-199 EtOH	1.2-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.3(d, 2H), 4.0-4.5(q, 3H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.8- 7.6(m, 9H)	400 401
36		164-169 EtOH	1.15-1.5(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.05-3.25(d, 2H), 3.75(s, 6H), 4.0-4.45(q, 2H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.7-7 .5(m, 9H)	--- ---

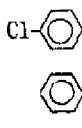
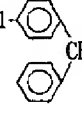
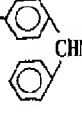
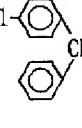
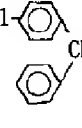
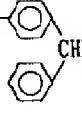
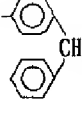
【0050】

【表6】

化合物 No	構造式	融点 (℃) 再結晶 溶媒	¹ H NMR	質量 分析値 CI m/z EI m/z
37	 • 2HCl	176-179 iso-PrOH	1.1-1.35(t, 3H), 2.5(s, 8H) 3.05-3.15(d, 2H), 4.0-4.3(q, 2H), 5.0(s, 1H), 5.8-6.1(d, 1H), 6.7-8.5(m, 13H)	414 415
38	 • 2HCl	155-161 iso-PrOH	1.05-1.3(t, 3H), 2.4(s, 8H) 3.0-3.2(d, 2H), 3.95-4.35(q, 2H), 4.35(s, 1H), 5.75-6.1(d, 1H), 5.7-7.1(m, 1H), 7.1-7.9(m, 12H)	414 415
39	 • 2HCl	160-163 iso-PrOH	1.32-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H) 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(q, 2H), 4.65(s, 1H), 5.8-6.0(d, 1H), 6.7-7.5(m, 9H)	370 371
40	 • 2HCl	137-142	2.2-2.7(m, 8H), 3.6-3.8(m, 8H), 4.2(s, 1H), 5.15(s, 1H), 7.0-7.5(m, 9H)	414 415
41	 • 2HCl	177-181 EtOH	1.0-1.3(t, 3H), 2.35(s, 8H) 2.9-3.1(d, 2H), 3.9-4.3(q, 3H), 5.55-5.90(d, 1H), 6.0-7.05(m, 3H), 7.05-7.5(m, 11H)	390 391
42	 • HOOCCCH2COOH	192-194 AcOEt/ MeOH	2.15-2.75(m, 8H), 2.95-3.3(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.35(s, 1H), 5.75-6.5(m, 3H), 7.0-7.65(m, 10H) (DMSO-d6)	410 411
43	 • 2HCl	162-167 EtOH	1.1-1.4(t, 3H), 2.9(s, 8H) 3.0-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(m, 3H), 5.65-6.0(d, 1H), 6.0-7.2(m, 3H), 7.2-7.45(m, 10H)	424 425

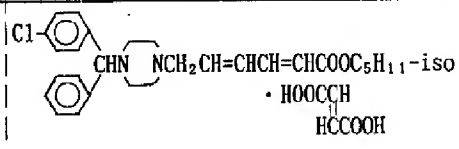
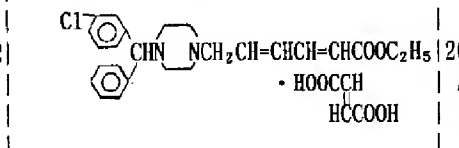
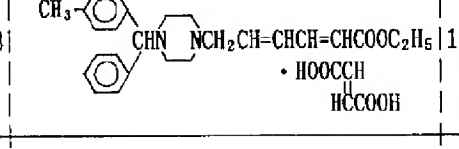
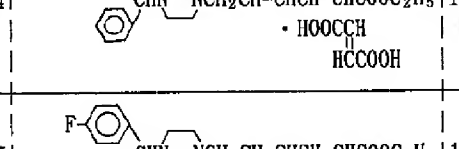
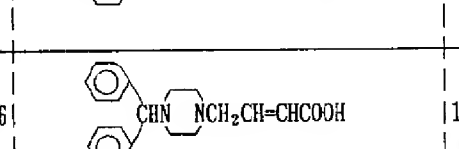
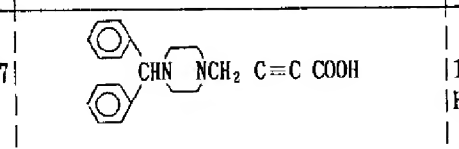
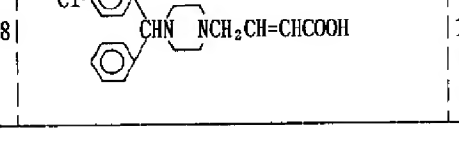

【0051】

【表7】

化合物 No	構造式	融点 (°C) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 Clm/z Elm/z
44	 $\text{CHN} \text{ } \text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ $\cdot \text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	177-179 AcOEt	1. 1-1.4(t, 3H), 2. 9(s, 8H), 3. 0-3.2(d, 2H), 4. 0-4.4(m, 3H), 5. 65-6.0(d, 1H), 6. 0-7 2(m, 3H), 7. 2-7.45(m, 10H)	424 425
45	 $\text{CHN} \text{ } \text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_3\text{H}_7\text{-n}$ $\cdot \text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	174-177 AcOEt/ MeOH	0. 7-1.1(t, 3H), 1. 4-1.85(m, 2H), 2. 15-2.65(m, 8H), 2. 9 -3.3(m, 2H), 3. 9-4.2(t, 2H) 4. 3(s, 1H), 5. 85-6.5(m, 3H) , 6. 8-7.65(m, 10H)(DMSO-d ₆)	438 439
46	 $\text{CHN} \text{ } \text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_3\text{H}_7\text{-iso}$ $\cdot \text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	186-192 AcOEt/ MeOH	1. 35-1.6(d, 6H), 2. 4-2.85(m, 8H), 3. 25-3.5(m, 2H), 4. 5 5(s, 1H), 4. 9-5.35(m, 1H), 5 9-6.65(m, 3H), 7. 2-7.75(m, 9H)(DMSO-d ₆)	438 439
47	 $\text{CHN} \text{ } \text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_4\text{H}_9\text{-n}$ $\cdot 2\text{HCl}$	153-160 iso-PrOH	0. 8-1.0(m, 3H), 1. 15-1.6(m, 4H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3.1(d, 2H), 4. 08(t, 2H), 4. 18(s, 1H) , 5. 62-5.85(d, 1H), 6. 0-6. 7(m, 3H), 7. 0-7.3(m, 9H)	452 453
48	 $\text{CHN} \text{ } \text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_4\text{H}_9\text{-n}$ $\cdot \text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	176-181 AcOEt/ MeOH	0. 8-1.0(m, 3H), 1. 15-1.6(m, 4H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3.1(d, 2H), 4. 08(t, 2H), 4. 18(s, 1H) , 5. 62-5.85(d, 1H), 6. 0-6. 7(m, 3H), 7. 0-7.3(m, 9H)	452 453
49	 $\text{CHN} \text{ } \text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_4\text{H}_9\text{-iso}$ $\cdot \text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	188-191 AcOEt/ MeOH	0. 75-1.15(d, 6H), 1. 75-2.2 (m, 1H), 2. 5-3.05(m, 8H), 3. 3-3.6(d, 2H), 3. 85-4.1(d, 2 H), 4. 35(s, 1H), 5. 75-6.8(m, 3H), 7. 0-7.65(m, 10H)	452 453
50	 $\text{CHN} \text{ } \text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_5\text{H}_{11}\text{-n}$ $\cdot \text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	159-162 AcOEt/ MeOH	0. 65-1.9(m, 9H), 2. 2-3.0(m, 8H), 3. 25-3.75(d, 2H), 3. 9 5-4.4(q, 3H), 5. 7-6.5(m, 3H) , 7. 0-7.65(m, 10H)	466 467

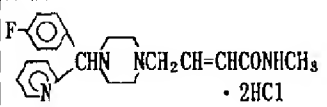
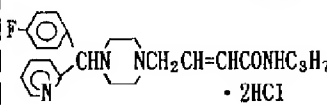
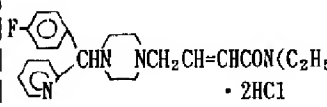
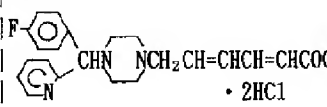
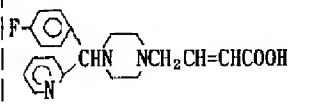
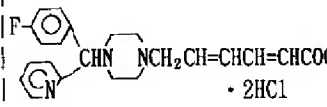
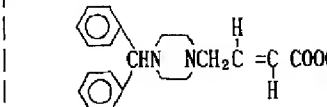
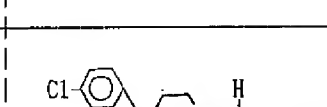
【0052】

【表8】

化合物 No	構造式	融点 (℃) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 CIn/z EIIn/z
51		155-158 AcOEt/ MeOH	0.7-1.15(d, 6H), 1.3-1.8(m, 3H), 2.65(s, 8H), 3.2-3.5(d, 2H), 3.9-4.35(q, 3H), 5.7-6.75(m, 3H), 7.0-7.7(m, 10H)	466 467
52		200-203 AcOEt/ MeOH	1.12-1.45(t, 3H), 2.4(s, 8H), 2.93-3.2(d, 2H), 3.91-4.4(m, 3H), 5.6-5.9(d, 1H), 5.95-6.8(m, 3H), 6.93-7.45(m, 10H)	424 425
53		191-193 AcOEt/ MeOH	1.12-1.5(t, 3H), 2.25(s, 3H), 2.68(s, 8H), 3.15-3.5(d, 2H), 3.9-4.45(q, 3H), 5.5-6.9(m, 3H), 6.9-7.75(m, 10H)	404 405
54		180-183 AcOEt	1.1-1.5(t, 3H), 2.45(s, 8H), 2.85-3.4(d, 2H), 3.95-4.4(m, 3H), 5.6-6.85(m, 3H), 6.9-7.75(m, 10H)	458 459
55		150-156 EtOH	1.1-1.4(t, 3H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(q, 3H), 5.65-5.9(d, 1H), 6.0-7.1(m, 3H), 7.1-7.4(m, 9H)	426 427
56		108-112 MeOH	1.8-2.7(m, 8H), 2.8-3.3(m, 2H), 4.1(s, 1H), 5.5-6.7(m, 2H), 6.8-7.7(m, 10H) (DMSO-d6)	336 337
57		112-115 EtOH/ MeOH	2.4-2.72(m, 8H), 3.5(s, 2H), 4.32(s, 1H), 6.54(s, 1H), 7.1-7.5(m, 10H)	--- 333 (M ⁺ -1)
58		109-113 MeOH	2.0-2.8(m, 8H), 3.1(s, 2H), 4.05(s, 1H), 5.6-6.2(d, 1H), 6.4-6.8(m, 1H), 6.8-7.3(m, 9H) (CD3OD+CDCl3)	370 371

【0053】

【表9】

化合物 No	構造式	融点 (℃) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 CI m/z EI m/z
75	 • 2HCl	87-91	2.5(s, 8H), 2.8-3.0(d, 3H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.5(s, 1H), 5.5-8.6(m, 11H)	368 369
76	 • 2HCl	74-79	1.1-1.2(d, 6H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.9-4.4(m, 1H), 4.4(s, 1H), 5.5-8.6(m, 11H)	396 397
77	 • 2HCl	66-69	1.0-1.5(t, 6H), 2.5(s, 8H), 3.0-3.6(m, 6H), 4.45(s, 1H), 6.2-8.6(m, 10H)	410 411
78	 • 2HCl	95-99	1.15-1.4(t, 3H), 2.45(s, 8H), 3.15-3.25(d, 2H), 4-4.4(m, 2H), 4.4(s, 1H), 5.65-8.5(m, 12H)	409 410
79	 • 2HCl	164-167	2.55(s, 8H), 3.1-3.39(m, 2H), 4.48(s, 1H), 5.8-8.75(m, 10H) (CDCl ₃ +CD ₃ OD)	355 356
80	 • 2HCl	117-120	2.65(s, 8H), 3.25(m, 2H), 4.45(s, 1H), 5.75-8.5(m, 12H)	381 382
81	 • 2HCl	185-191 iso-PrOH	1.24(t, 3H), 2.48(s, 8H), 3.12(dd, 2H), 4.2(q, 2H), 4.22(s, 1H), 5.9(d, J=15, 1H), 6.68-7.02(m, 1H), 7.05-7.42(m, 10H)	364 364
82	 • 2HCl	140-145 iso-PrOH	2.37(s, 8H), 2.92-3.25(d, 2H), 3.74(s, 3H), 4.15(s, 1H), 5.67-6.05(d, J=15, 1H), 6.44-6.9(m, 1H), 6.95-7.45(m, 9H)	384 385

【0056】

【表12】

化合物 No	構造式	融点 (℃) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 CI m/z EI m/z
83	 $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CHN(CH}_2\text{)}_5\text{NCH}_2\text{-C(=CH-COOCH}_2\text{CH}_3\text{)-H} \cdot 2\text{HCl}$	196-200 iso-PrOH	1.26(t, 3H), 2.48(s, 8H), 3.12(d, 2H), 4.14(q, 2H), 4.24(s, 1H), 5.96(d, J=15, 1H), 6.72-7.00(m, 1H), 7.12- 7.50(m, 9H)	398 399
84	 $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CHN(CH}_2\text{)}_5\text{NCH}_2\text{-C(=CH-COOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH)-H} \cdot \text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	170-172 AcOEt	1.24(t, 3H), 2.48-2.8(m, 8H), 3.32(d, 2H), 4.14(q, 2H), 4.25(s, 1H), 5.98(d, J=15, 1H), 6.68(s, 2H), 7.11-7.4 (m, 9H)	398 399
85	 $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CHN(CH}_2\text{)}_5\text{NCH}_2\text{-C(=CH-COOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH)-H} \cdot \text{CH}_2\text{COOH}$	161-164 AcOEt/ MeOH	1.25(t, 3H), 2.66(bs, 4H), 3.15(bs, 4H), 3.80(d, 2H), 4.10(q, 2H), 4.30(s, 1H), 6. 102(d, J=15, 1H), 6.10(s, 2H), 6.50-6.80(m, 1H), 7.00-7. 40(m, 9H)	399 399
86	 $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CHN(CH}_2\text{)}_5\text{NCH}_2\text{-C(=CH-COOC}_3\text{H}_7\text{-n)-H} \cdot 2\text{HCl}$	180-185 iso-PrOH	0.73-1.12(d, 6H), 1.41-1.8 7(m, 2H), 2.4(s, 8H), 2.95-3 2(d, 2H), 3.9-4.28(t, 3H), 5.7-6.05(d, J=15.6, 1H), 6. 49-7.5(m, 10H)	412 413
87	 $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CHN(CH}_2\text{)}_5\text{NCH}_2\text{-C(=CH-COOC}_3\text{H}_7\text{-iso)-H} \cdot 2\text{HCl}$	193-196 iso-PrOH	1.0-1.5(d, 6H), 2.4(s, 8H), 2.86-3.25(d, 2H), 4.15(s, 1 H), 4.73-5.21(m, 1H), 5.62- 6.1(d, J=15.6, 1H), 6.45-7. 45(m, 10H)	412 413
88	 $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CHN(CH}_2\text{)}_5\text{NCH}_2\text{-C(=CH-COOC}_4\text{H}_9\text{-n)-H} \cdot 2\text{HCl}$	173-178 iso-PrOH	0.7-1.6(m, 7H), 2.45-2.6(m , 8H), 3.32(d, 2H), 4.02(t, 2 H), 4.2(s, 1H), 6.0(d, J=15, 1H), 6.62(s, 2H), 6.95-7.38 (m, 9H)	426 427
89	 $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CHN(CH}_2\text{)}_5\text{NCH}_2\text{-C(=CH-COOC}_4\text{H}_9\text{-n)-H} \cdot \text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	169-172 AcOEt/ MeOH	0.7-1.6(m, 7H), 2.45-2.6(m , 8H), 3.32(d, 2H), 4.02(t, 2H), 4.2(s, 1H), 6.0(d, J=15 , 1H), 6.62(s, 2H), 6.95-7.3 8(m, 9H)	426 427

【0057】

【表13】

化合物 No	構造式	融点 (℃) 再結晶 溶媒	¹ H NMR	質量 分析値 CI m/z EI m/z
90		182-186 iso-PrOH	1.1-1.42(t, 3H), 2.26(s, 3H), 2.45(s, 8H), 3.01-3.35(d, 2H), 3.95-4.4(m, 3H), 5.7-6.11(d, J=15, 1H), 6.65-7.52(m, 10H)	378 379
91		187-191 iso-PrOH	1.1-1.5(t, 3H), 2.41(s, 8H), 2.82-3.3(d, 2H), 3.91-4.35(q, 3H), 5.7-6.1(d, J=15, 1H), 6.22-7.64(m, 9H)	400 401
92		104-111 MeOH	2.38(bs, 8H), 3.12(d, 2H), 5.22(bs, 1H), 5.84(d, J=15, 1H), 6.52-6.88(m, 1H), 7.12-7.48(m, 9H) (DMSO-d ₆ +CDCl ₃)	370 371
93		---	[α] _D = +6.6	398 399
94		---	[α] _D = -6.6	398 399
95		164-166 AcOEt/ MeOH	1.6(t, 3H), 2.7(bs, 4H), 3.25(bs, 4H), 4.15(q, 2H), 4.30(d, 2H), 4.35(s, 1H), 6.05(d, J=12, 1H), 6.15(s, 2H), 6.15-6.5(m, 1H), 7.05-7.35(m, 9H)	398 399

【0058】

【薬理試験】次に本発明化合物についての薬理試験方法およびその結果を示す。

試験例1: 受身皮膚アナフィラキシー(PCA)抑制作用

本試験は多田、奥村の方法[Tada, T. and Okumura, T.: J. Immunol., 106, 1002-1011, 1971]に準じて行った。ウィスター系雄性ラット(体重150~200g)の背部皮内4ヶ所に多田、奥村の方法に準じて作成した抗DNP-Ascaris血清の1000倍希釈液を0.05ml/siteに注射して受動的感作した。48時間後に、DNP-Ascaris 0.25mgを含む0.5% Evans blue生理食塩水溶液0.5ml/100

gを静脈内に無麻酔下に注射して反応を惹起した。40分後に頭部を強打し放血致死させた後、皮膚を剥離し、注射部位の漏出色素を抽出して定量した。なお、試験化合物は、反応惹起1時間前に経口投与した。抑制率は0.7%メチルセルロース水溶液を経口投与した場合をコントロールとして比較した。結果を表15に示す。表に示す如くいずれの化合物も化合物Aよりも強い作用を示した。なお、対照薬としたケトチフェンは文献記載と同程度の作用を示した。

【0059】

【表14】

化合物 No	ラットPCA 抑制率(%) (10mg/kg-po)
2	78.1
3	93.6
4	81.0
5	92.4
6	81.5
7	81.2
8	76.6
9	70.4
10	71.1
11	82.3
12	77.2
13	74.1
16	70.8
17	72.5
18	75.2
19	81.3
22	87.3
23	78.5
24	74.0
26	85.5
28	90.5
34	70.9
35	91.4
43	93.6
44	70.0

【0060】試験例2:抗ヒスタミン作用
ハートレイ系雌性モルモット(体重500~650g)の頭部を強打し放血致死させた後、回盲部より約10~25cmの回腸を摘出し、長さ3cmの標本を作成した。その標本を95%O₂+5CO₂%混合ガス通気下のTyrode液(30±1℃)を満たしたマグナス管に0.5gの負荷をかけ懸垂した。約60分静置し、標本が安定した後ヒスタミン(3×10⁻⁷M)の単発適用をおこなっ

化合物 No	ラットPCA 抑制率(%) (10mg/kg-po)
47	85.1
48	70.3
55	92.3
56	71.3
58	79.3
59	76.0
70	75.6
81	88.5
82	81.3
83	81.3
84	82.1
85	72.8
86	85.4
87	90.9
88	87.6
89	74.4
90	91.1
91	84.5
92	72.8
93	71.4
95	68.5
化合物A	68.3
ケチフェン	56.9-69.9 ★

た。収縮は等張性トランスジューサーを用い等張性に測定記録した。収縮が一定した後、試験化合物を3分間前処置し抑制作用を検討した。結果はEC₅₀値として示した。結果を表16に示す。表16に示す如くいずれの化合物も化合物Aおよび対照薬としたケチフェンよりも弱い抗ヒスタミン作用を示した。

【0061】

【表15】

化合物 No	摘出回腸 抗His EC ₅₀ 値(M)
2	1.9X10 ⁻⁷
3	2.6X10 ⁻⁷
4	9.7X10 ⁻⁷
5	9.0X10 ⁻⁷
6	1.7X10 ⁻⁶
7	5.7X10 ⁻⁶
9	3.1X10 ⁻⁵
11	3.5X10 ⁻⁵
12	3.5X10 ⁻⁵
14	6.0X10 ⁻⁷
15	1.2X10 ⁻⁶
16	2.8X10 ⁻⁷
17	5.8X10 ⁻⁷
19	1.0X10 ⁻⁶
23	1.3X10 ⁻⁶
24	3.7X10 ⁻⁷
26	1.2X10 ⁻⁶
27	3.5X10 ⁻⁶
28	3.5X10 ⁻⁶
30	2.6X10 ⁻⁶
31	1.9X10 ⁻⁶
34	5.4X10 ⁻⁷
35	1.2X10 ⁻⁶
37	4.2X10 ⁻⁷
39	5.2X10 ⁻⁷
43	1.5X10 ⁻⁶
56	3.1X10 ⁻⁶

化合物 No	摘出回腸 抗His EC ₅₀ 値(M)
58	1.3X10 ⁻⁶
60	2.9X10 ⁻⁶
64	1.1X10 ⁻⁶
66	7.4X10 ⁻⁷
67	1.4X10 ⁻⁶
68	2.9X10 ⁻⁷
69	1.5X10 ⁻⁶
70	9.5X10 ⁻⁷
71	5.8X10 ⁻⁷
72	6.4X10 ⁻⁷
73	1.9X10 ⁻⁶
74	5.5X10 ⁻⁶
75	1.5X10 ⁻⁶
77	7.9X10 ⁻⁷
78	3.4X10 ⁻⁷
79	4.5X10 ⁻⁶
80	2.4X10 ⁻⁶
81	4.4X10 ⁻⁷
83	7.8X10 ⁻⁷
87	1.1X10 ⁻⁶
92	1.1X10 ⁻⁶
93	5.0X10 ⁻⁶
94	2.7X10 ⁻⁶
化合物A	9.5X10 ⁻⁸
ケトチフェン	4.0-5.5X10 ⁻⁹

【0062】試験例3:コンツェット&レスラー(Konzett & Rossler)法試験

ハートレイ系雌性モルモットに10% ovalbuminを腹腔内および皮下に1ml注射し感作した。感作約3週間後、モルモットをウレタンで麻酔し、側枝を有する気管カニューレを挿管し、人工呼吸器に連結した。gallamineの静注により不動化させ、人工呼吸を行なった。呼吸が安定した時点で抗原をチャレンジし、気道アナフィラキシス(IgG依存性ヒスタミン攣縮)を誘発させ、その時の気道圧の変化を10分間にわたり

コンツェット&レスラー法で測定した。なお、試験化合物は抗原チャレンジの1時間前に経口投与した。結果は、溶媒を投与した感作モルモットにおける気道圧変化一時間曲線下面積を100%として薬物処置時の抑制率を%で表示した。結果を表17に示す。表17に示す如くいずれの化合物も化合物Aと同等かより優れた作用を示した。なお、対照薬としたケトチフェンは文献記載と同程度の作用を示した。

【0063】

【表16】

化合物 No	コンツェット & レスラー 抑制率(%) (10mg/kg-po)
3	90.3
5	94.9
6	84.9
7	89.2
9	96.3
30	76.5
35	90.1

化合物 No	コンツェット & レスラー 抑制率(%) (10mg/kg-po)
58	81.6
60	90.1
83	82.8
化合物A	83.9
ケトチフェン	75.6★

★ : 30μg/kg-po

【0064】試験例4:毒性試験

一夜絶食させたICR系雄性マウス(体重25~35g)に試験化合物を経口投与し、24時間までの生死を判定

した。結果は最小致死量で示した。結果を表18に示す。表18に示す如く何れの化合物も対照薬とした既存薬、ケトチフェンよりも低い毒性を示した。したがって、本発明化合物は極めて安全性の高い化合物類であ

り、医薬品として長期連用が可能である。

【表 17】

化合物 No	マウス急性毒性 最大無作用量 [致死量] (mg/kg-po)
2	[>500]
3	[>500]
4	[>500]
5	[>500]
8	[>500]
10	[>500]
11	[>500]
26	[>500]
27	[>500]
33	[>500]
37	[>500]
39	[>500]
66	[>1000]

化合物 No	マウス急性毒性 最大無作用量 [致死量] (mg/kg-po)
67	[>1000]
68	[>1000]
70	[>1000]
72	[>1000]
79	[>1000]
87	[>500]
88	[>500]
90	[>500]
化合物 A	[>500]
ケトチフェン	[500]

【0065】

【発明の効果】本発明のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体 [I] およびその付加塩は、種々のアレルギー作用に対する試験に於いて優れた効果を示す。また、本化合物の抗菌作用を黄色葡萄球菌等に付いて検討した結果、抗菌作用を有することが示された。アレルギー性疾患、特にアトピー性皮膚炎に於ける病状の進行は赤斑、掻痒、崩

壊、湿潤、感染、重症化と経過することが常とされるが、本発明のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体 [I] およびその付加塩は抗菌作用を合わせ持つことから、特に臨床上有用な薬剤となる。したがって、本発明化合物は抗ヒスタミン作用が弱いにも係わらず、優れた抗アレルギー作用および抗喘息作用を有し、且つ、低毒性であり、アレルギー疾患または喘息の治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 211/46

213/61

213/62

213/73

213/75

295/14

A

333/20

333/28

333/32

333/36

333/42

(72) 発明者 川西 健司

大阪府大阪市旭区清水 1-18-2

(72) 発明者 盆子原 康子

大阪府茨木市三島町 2 ローレルハイツ茨木 1-808

(72) 発明者 岩倉 文月

大阪府大阪市東淀川区豊里 2-13-7 グランドハイツ大西 406

(72) 発明者 秋本 吉信

京都府久世郡久御山町栄 3-1-15

(72) 発明者 坂本 博彦

奈良県生駒郡斑鳩町目安 766

(72) 発明者 桜井 利実

奈良県奈良市西木辻町 200-27 新谷ビル 3 F

(72) 発明者 岳野 猛

大阪府高槻市芝生町 1-24-2 サンハイム 303 号

(72) 発明者 江田 昭英

岐阜県岐阜市福光東 3-8-20

(72)発明者 永井 博弐
岐阜県岐阜市長良竜東町3-55

TRANSLATION
from

RISING SUN COMMUNICATIONS LTD.

(Incorporating Rotha Fullford Leopold of Canberra, Australia)

40 Bowling Green Lane, London EC1R 0NE UK. <http://www.risingsun.co.uk>

JAPANESE PATENT APPLICATION (A)

No. JP07-138230

A PIPERAZINE UNSATURATED FATTY ACID DERIVATIVE

(21) Filing no.: 05-283111

(22) Filing date: November 12, 1993

(43) Publication date: May 30, 1995

(72) Inventor(s): Masakatsu KUKI

240 Taido-cho, Hikone-shi, Shiga

Yasuji MUNEDA

4-511 Motoyama kitamachi, Higashinada-ku, Kobe-shi, Hyogo

Hidekazu IMAHORI

22-499 Honmachi, Higashiyama-ku, Kyoto

Yoichiro OHTA

1-13-302-1005 Nasahara, Takatsuki-shi, Osaka

Kenji KAWANISHI

1-18-2 Shimizu, Ashi-ku, Osaka-shi, Osaka

Yasuko BONSHIHARA

Laurel Heights Ibaraki 1-808, 2 Mishima-cho, Ibaraki-shi, Osaka

Bungetsu IWAKURA

*Ground Heights Ohnishi 406, 2-13-7 Toyosato, Higashiyodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka*

Yoshinobu AKIMOTO

3-1-15 Sakae, Kumiyama-cho, Kuse-gun, Kyoto

Hirohiko SAKAMOTO

766 Meyasu, Ikaruga-cho, Ikoma-gun, Nara

Toshimi SAKURAI

3d floor, Shintani building, 200-27 Nishikitsujicho, Nara-shi, Nara

Takeshi TAKENO

*Sun-hime 303, 1-24-2 Shiboucho, Takatsuki-shi, Osaka**Shoei EDA**3-8-20 Fukumitsu higashi, Gifu-shi, Gifu**Hiroichi NAGAI**3-55 Nagara ryuto-cho, Gifu-shi, Gifu***(71) Assignee(s):** *NIPPON SHOJI KK.**2-2-9 Kokumachi, Chuo-ku, Osaka.***(74) Agent:** *Patent attorney Shigeru AOYAMA (and 1 other)***Examination request:** *Not yet made.***Number of Claims:** *9**(Total 29 pages)*

(51) Int.Cl. ⁶	Identification Code	JP Classification	F I
C07D 213/38			
A61K 31/495	ABF	9454-4C	
	ABM	9454-4C	
	ACD	9454-4C	
	ADA	9454-4C	
C07D 211/46			
213/61			
213/62			
213/73			
213/75			
295/14	A		
333/20			
333/28			
333/32			
333/36			
333/42			

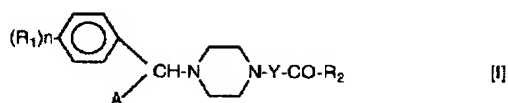
(57) (Abstract)*(Amended).***The Object**

To put forward a novel compound having, despite the weak antihistaminic action, excellent antiallergy action and antiasthmatic action as well as low toxicity, and which is useful as prevention

and treatment agent of allergic disease or asthma.

Construction

A novel piperazine unsaturated fatty acid derivative represented by general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof, and a process for production thereof, and an allergic disease therapeutic agent containing as effective ingredient, the said compound or a pharmacologically acceptable salt thereof

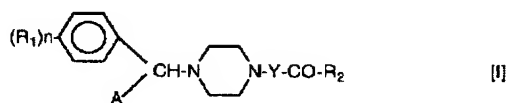


[wherein, R1 is H, 1-4C alkyl group, 1-4C alkoxy group, -CF3, -NO2, -NH2 and the like; R2 is -OH, 1-8C alkoxy group, 1-4C alkylamino group, group -O-(CH2)nCH2-R3 (wherein R3 is (substituted) phenyl group) and the like; A is phenyl group, naphthyl group, 2-thienyl group, 2-pyridyl group and the like; Y is 3-6C alkylene group having at least one double bond or triple bond; and n denotes 0-3].

Patent Claims

Claim 1

A novel piperazine unsaturated fatty acid derivative represented by general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof



[wherein, R1 denotes H, 1-4C alkyl group, 1-4C alkoxy group, halogen, -CF3, -NO2, -NH2, or -NHCOCH3; R2 denotes -OH, 1-8C alkoxy group, 3-6C cycloalkyl-1-4C alkoxy group, 3-6C cycloalkyl oxy group, 1-4C alkoxy-1-4C alkoxy group, 1-4C hydroxy alkoxy group, ethoxycarbonyl methoxy group, 4-N-diphenylmethyl piperidinyl oxy group, 1-4C alkylamino group or -O(CH2)nCH2-R3 group (R3 is a phenyl group which may have substituent selected from 1-4C alkylamino group, 1-4C alkoxy group and methylenedioxy group on phenyl ring); A is aromatic ring group selected from phenyl group, 1 or 2-naphthyl group, 2-thienyl group or 2-pyridyl group,

and these aromatic ring groups may have substituent selected from the 1-4C alkyl group, 1-4C alkoxy group, halogen, -CF₃, -NO₂, -NH₂ or -NHCOCH₃ on ring; Y is 3-6C alkylene group or -CH₂CR₄=CH- group (R₄ is 1-4C alkoxy group) having at least one double bond or triple bond; and n denotes 0-3. Wherein the compound wherein R₁ is H, A is phenyl group, Y is -CH₂CH=CH- group and R₂ is ethoxy group is excluded].

Claim 2

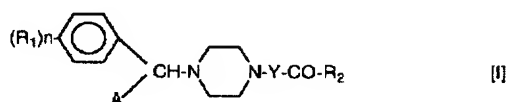
A piperazine unsaturated fatty acid derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof in accordance with Claim 1, wherein Y is 3-6C alkylene group having at least one double bond of E coordination.

Claim 3

A piperazine unsaturated fatty acid derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof in accordance with Claim 1, wherein Y is 3-6C alkylene group having at least one double bond of Z coordination.

Claim 4

An allergic disease therapeutic agent characterised by containing as effective ingredient, at least one piperazine unsaturated fatty acid derivative represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salt thereof



[wherein, R₁ denotes H, 1-4C alkyl group, 1-4C alkoxy group, halogen, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -NHCOCH₃; R₂ denotes -OH, 1-8C alkoxy group, 3-6C cycloalkyl-1-4C alkoxy group, 3-6C cycloalkyl oxy group, 1-4C alkoxy-1-4C alkoxy group, 1-4C hydroxy alkoxy group, ethoxycarbonyl methoxy group, 4-N-diphenylmethyl piperidinyloxy group, 1-4C alkylamino group, -O(CH₂)_nCH₂-R₃ group (R₃ is the phenyl group which may have substituent selected from the 1-4C alkylamino group, 1-4C alkoxy group or methylenedioxy group on phenyl ring); A is aromatic ring group selected from the phenyl group, 1 or 2-naphthyl group, 2-thienyl group or 2-pyridyl group, and these aromatic ring groups may have substituent selected from the 1-4C alkyl group, 1-4C alkoxy group, halogen, -CF₃, -NO₂, -NH₂ or -NHCOCH₃ on ring; Y is 3-6C alkylene group or -CH₂CR₄=CH- group (R₄ is 1-4C alkoxy group) having at least one double bond or triple

bond; and n denotes 0-3. Wherein the compound wherein R1 is H, A is phenyl group, Y is -CH₂CH=CH- group and R2 is ethoxy group is excluded].

Claim 5

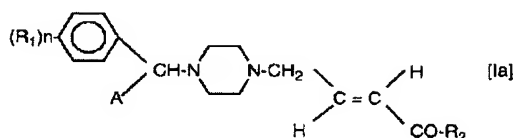
An allergic disease therapeutic agent in accordance with Claim 4, characterized by containing as effective ingredient, at least one piperazine unsaturated fatty acid derivative in accordance with Claim 2 or a pharmacologically acceptable salt thereof.

Claim 6

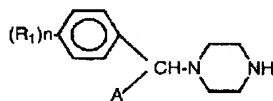
A prevention or therapeutic agent of bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatosis, urticaria characterised by containing as effective ingredient, at least one piperazine unsaturated fatty acid derivative in accordance with Claim 2 and 3 or a pharmacologically acceptable salt thereof.

Claim 7

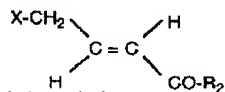
A process for the production of a piperazine unsaturated fatty acid derivative represented by general formula and a pharmacologically acceptable salt thereof



(in the aforesaid formula, X is leaving group, and R1, A, R2 and n have same meanings as in Claim 1) characterised in that a compound represented by general formula



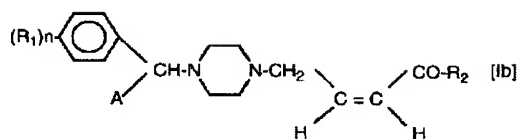
and compound represented by general formula



are caused to react.

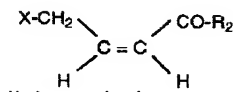
Claim 8

A process for the production of a piperazine unsaturated fatty acid derivative represented by general formula

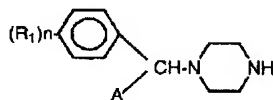


(in the aforesaid formula, X is leaving group, and R₁, A, R₂ and n have same meanings as in Claim 1) and a pharmacologically acceptable salt thereof,

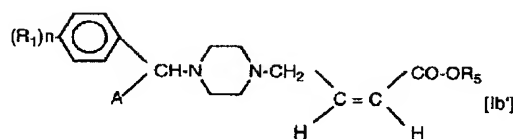
characterised in that a compound represented by general formula



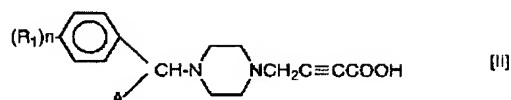
which is obtained by carrying out catalytic reduction of compound represented by general formula: X-CH₂C≡CCOO-R₂ in the presence of Lindlar catalyst, is reacted with a compound represented by general formula

**Claim 9**

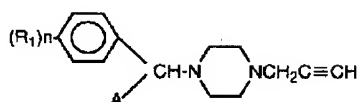
A process for the production of a piperazine unsaturated fatty acid derivative represented by general formula



(in the aforesaid formula, R₁, A, R₂ and n have same meanings as in Claim 1) and a pharmacologically acceptable salt thereof,
characterised in that a compound represented by general formula

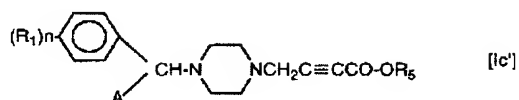


which is obtained by reacting carbon dioxide in the presence of alkyllithium with compound represented by general formula



is reacted with compound represented by general formula: R₅-OH

[wherein, R₅ is methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, sec-pentyl, n-heptyl, iso-heptyl, cyclopropylmethyl, cyclohexyl, methoxyethyl, methoxy propyl, ethoxyethyl, ethoxy propyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 5-hydroxy pentyl, 2,3-dihydroxypropyl or -(CH₂)_nCH₂-R₆ group (R₆ is 3,4-methylenedioxyphenyl or 3,4,5-trimethoxyphenyl group, and n is 0-3)], and the thereby synthesised compound represented by general formula



is further caused to undergo catalytic reduction in the presence of Lindlar catalyst.

Detailed Description of the Invention

(0001)

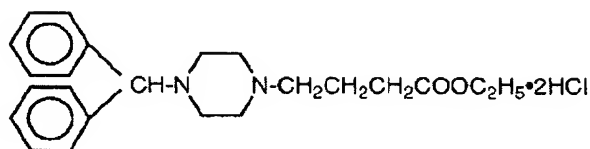
Sphere of Application in Industry

This invention relates to a novel compound having, despite the weak antihistaminic action, excellent antiallergy action, which is useful as a therapeutic agent of bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatosis, urticaria and the like.

(0002)

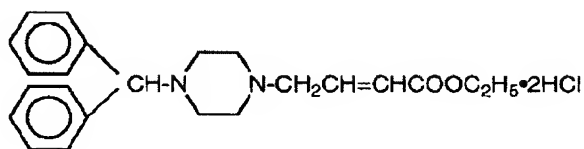
Technology of the prior art and Problems to be Overcome by this Invention

In the prior art, a lot of compounds are known having an antiallergy action and antiasthmatic action. For example, as far as piperazine derivatives similar to this invention are concerned, it is stated in Kokai 3-246287 that following compound (A) and the like are useful as antiallergic drug and antiasthmatic drug, but there is no description therein concerning the efficacy thereof.



Compound A

Moreover, it is reported in Kokai 59-62577 that 4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl-(2-butenic acid) ethyl ester represented by formula



is useful as a cardiovascular pharmaceutical composition. However, it is not known whether compounds having the structure of compounds of this invention also have the same pharmacological action.

(0003)

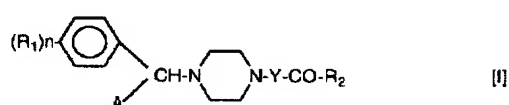
So far, many antihistamines have been developed and used as a therapeutic drugs for allergic dermatosis, rhinitis and the like, however they have the shortcoming as a side effect of the strong antihistaminic action, that drowsiness and sedative and the like effects are derived from the central inhibitory action. So far, various studies have been carried out in order to overcome these shortcomings, however, the situation cannot be said to be satisfactory at present. These inventors looked at the aforesaid circumstances and carried out assiduous investigations, and as a result, discovered novel piperazine unsaturated fatty acid derivatives having excellent antiallergy action but weak antihistaminic action compared with the comparative drug, as well as low toxicity

compared with pre-existing drug, and moreover, these said derivatives were extremely readily synthesised. This invention was completed as a result of these discoveries.

(0004)

Construction of the Invention

In other words, piperazine unsaturated fatty acid derivatives of this invention relates to novel piperazine unsaturated fatty acid derivatives represented by following general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof



[wherein, R1 denotes H, 1-4C alkyl group, 1-4C alkoxy group, halogen, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -NHCOCH₃; R2 denotes -OH, 1-8C alkoxy group, 3-6C cycloalkyl-1-4C alkoxy group, 3-6C cycloalkyl oxy group, 1-4C alkoxy-1-4C alkoxy group, 1-4C hydroxy alkoxy group, ethoxycarbonyl methoxy group, 4-N-diphenylmethyl piperidinyl oxy group, 1-4C alkylamino group, or -O(CH₂)_nCH₂-R₃ group (R₃ is the phenyl group which may have substituent selected from the 1-4C alkylamino group, 1-4C alkoxy group or methylenedioxy group on phenyl ring); A is aromatic ring group selected from phenyl group, 1 or 2-naphthyl group, 2-thienyl group or 2-pyridyl group, and these aromatic ring groups may have substituent selected from 1-4C alkyl group, 1-4C alkoxy group, halogen, -CF₃, -NO₂, -NH₂ or -NHCOCH₃ on ring; Y is 3-6C alkylene group or -CH₂CR₄=CH- group (R₄ is 1-4C alkoxy group) having at least one double bond or triple bond; and n denotes 0-3].

(0005)

In the aforesaid general formula (I) of this invention, as 1-4C alkyl group represented by R₁, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl group; as 1-4C alkoxy group, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy and n-butoxy group; as halogen, chlorine, bromine, fluorine and iodine may be proposed. As 1-8C alkoxy group represented by R₂, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, n-hexyloxy and isohexyloxy may be proposed. As 3-6C cycloalkyl-1-4C alkoxy group, cyclopropylmethyl oxy may be proposed. As 3-6C cycloalkyl oxy group, cyclohexyl oxy group may be proposed. As 1-4C alkoxy-1-4C alkoxy group, methoxyethoxy, ethoxy ethoxy, methoxy propoxy and ethoxy propoxy group may be proposed. As 1-5C hydroxy alkoxy group, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, and

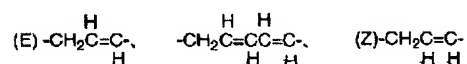
-OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH group may be proposed. As 1-4C alkylamino group, methylamino, ethylamino, propylamino, iso-propylamino, dimethylamino and diethylamino group may be proposed.

(0006)

As 1-4C alkylamino group represented by R₃ in -O(CH₂)_nCH₂-R₃ represented by R₂, methylamino, ethylamino, n-propylamino, iso-propylamino, dimethylamino and diethylamino group may be proposed. As phenyl group optionally substituted by 1-4C alkoxy or methylenedioxy group, 3,4-methylenedioxyphenyl and 3,4,5-trimethoxyphenyl group may be proposed. As phenyl group substituted by 1-4C alkyl group represented by A, p-methylphenyl, m-methylphenyl, o-methylphenyl, p-trifluoromethylphenyl, m-trifluoromethylphenyl and o-trifluoromethylphenyl group may be proposed. As phenyl group substituted by 1-4C alkoxy group, p-methoxyphenyl, m-methoxyphenyl and o-methoxyphenyl group; and as phenyl group substituted by halogen, p-chlorophenyl, m-chlorophenyl, o-chlorophenyl group, p-fluorophenyl, m-fluorophenyl and o-fluorophenyl group may be proposed.

(0007)

As 3-6C alkylene group having at least one double bond or triple bond, which is represented by Y, -CH=CH-, -CH₂C≡C-, -CH₂CH=CH-, -CH₂CH₂CH=CH-, -CH₂CH=CHCH₂-,



groups may be proposed. Moreover as 1-4C alkoxy group represented by R₄ in -CH₂CR₄=CH- represented by Y, methoxy, ethoxy group may be proposed.

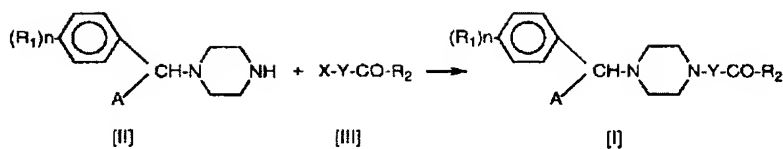
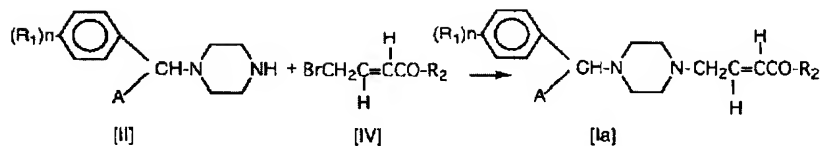
(0008)

Moreover compound represented by the aforesaid general formula (I) of this invention can be converted to the pharmacologically acceptable salt in accordance with requirements or moreover can be base or acid freed from the formed salt. As the pharmacologically acceptable salt of compound represented by the aforesaid general formula (I) of this invention, acid addition salt or alkali addition salt can be put forward, and as acid addition salt, for example salt of mineral acid salt such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, nitric acid, orthophosphoric acid or the like, lower alkyl sulfonate such as methanesulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, ethanesulfonic acid or the like, aryl sulfonate such as benzenesulphonate or the like, organic acid salt such as of acetic acid, maleic acid, fumaric acid, citric acid, malic acid, oxalic acid, lactic acid,

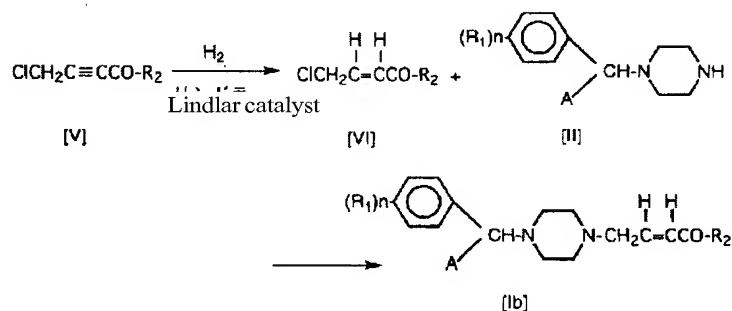
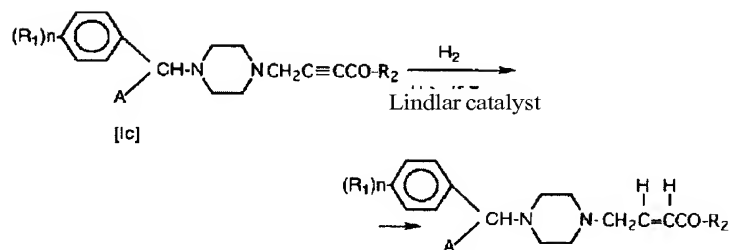
tartaric acid or the like, and moreover, as alkali addition salt, for example metal salt such as sodium, potassium, calcium and the like, salt of organic base such as ammonium salt, methylamine, ethylamine, dimethylamine, triethylamine, ethanolamine, piperidine and the like are nominated.

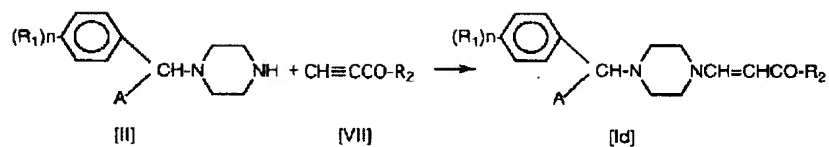
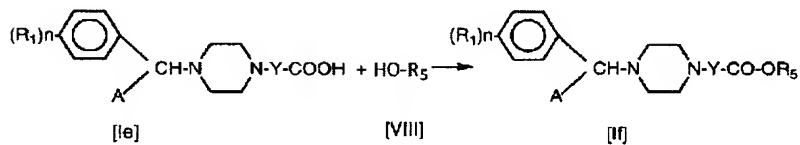
(0009)

Moreover, in general formula (I), E, Z coordination isomer on the basis of double bond moiety and optical isomer on the basis of asymmetric carbon atom are present, however, this invention includes these stereoisomers and mixtures thereof. Novel piperazine unsaturated fatty acid derivative represented by the aforesaid general formula (I) of this invention can be produced using the following various kinds of processes.

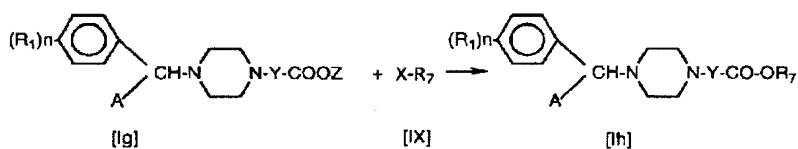
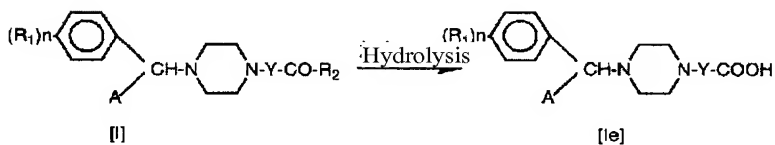
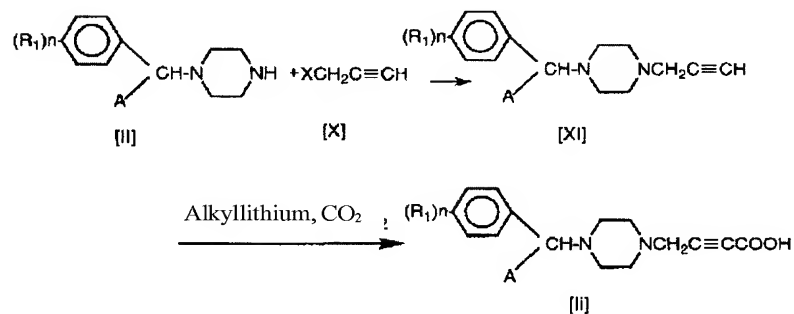
Process AProcess B

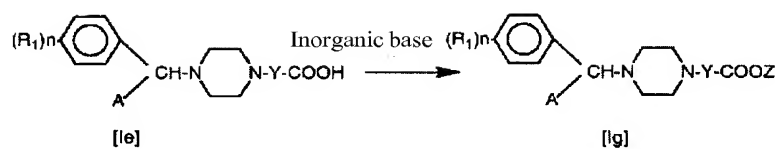
(0010)

Process CProcess D

Process EProcess F

(0011)

Process GProcess HProcess IProcess J



In the aforesaid formulae, R1, R2, R5, A, X, Y and n have the same said meanings.

(0012)

Process A is process to produce the compound of this invention (I). According to Process A, compound (I) is produced by reacting halogen compound represented by general formula (III) with piperazine derivatives having general formula (II) in the presence of base as acid scavenger in the absence of solvent or in a solvent. As the organic solvent which is used in the condensation reaction in this process for production, any solvent so long as it does not hinder reaction can be used. For example, alcohol solvent such as methanol, ethanol, iso-propanol, n-butanol and the like, aprotic polar solvent such as tetrahydrofuran, dioxane, acetone, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide and the like are proposed. Moreover the reaction is performed in a range of from under cooling to the reflux temperature of the solvent. Moreover, as the base which is used as the dehydrohalogenation agent, for example potassium carbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, pyridine, triethylamine and the like may be proposed.

(0013)

Process B is a process to produce compound of this invention (Ia). According to Process B, compound (Ia) is produced by reacting halogen compound of E coordination represented by general formula (IV) with piperazine derivatives having general formula (II) in the presence of base as acid scavenger in the absence of solvent or in a solvent. As the organic solvent which is used in the condensation reaction in this process for production, so long as it does not hinder the reaction, any solvent can be used. For example, alcohol solvent such as methanol, ethanol, iso-propanol, n-butanol and the like, aprotic polar solvent such as tetrahydrofuran, dioxane, acetone, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide and the like are proposed. Moreover the reaction is performed in a range of from under cooling to the reflux temperature of the solvent. Moreover, as the base which is used as dehydrohalogenation agent, for example potassium carbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, pyridine, triethylamine and the like may be proposed.

(0014)

Process C is a process to produce compound of this invention (Ib). According to Process C, as first

step, halogenated butenoic acid derivative of Z coordination having general formula (VI) is produced by carrying out catalytic reduction of halogenated butynoic acid derivative having general formula (V) in the presence of Lindlar catalyst. As the organic solvent which is used in the reductive reaction in this process for production, any solvent can be used as long as it does not hinder the reaction. For example, alcohol solvent such as methanol, ethanol, iso-propanol, n-butanol and the like, polar solvent such as tetrahydrofuran, dioxane, acetone, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide and the like, non-polar solvent such as benzene, toluene, xylene, chloroform and the like are proposed. Moreover the reaction is performed in a range of from under cooling to the reflux temperature of the solvent. The pressure of hydrogen gas used in this process for production is in a range of from normal pressure to 10 atmospheres.

(0015)

As second step, Compound (Ib) is produced by reacting halogen compound of Z coordination represented by general formula (VI) and piperazine derivative having general formula (II) in the presence of base as acid scavenger in absence of solvent or solvent. As the organic solvent which is used in the condensation reaction in this process for production, any solvent can be used as long as it does not hinder the reaction which is for example alcohol solvent such as methanol, ethanol, iso-propanol, n-butanol and the like, aprotic polar solvent such as tetrahydrofuran, dioxane, acetone, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide and the like are proposed. Moreover the reaction is performed in a range of from under cooling to the reflux temperature of the solvent. Moreover, as the base which is used as dehydrohalogenation agent, for example potassium carbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, pyridine, triethylamine and the like may be proposed.

(0016)

Process D is another process to produce compound of this invention (Ib). According to Process D, Compound (Ib) is produced by subjecting compound represented by general formula (Ic) to catalytic reduction in the presence of Lindlar catalyst. As the organic solvent which is used in the reductive reaction in this process for production, any solvent can be used as long as it does not hinder the reaction, and for example alcohol solvent such as methanol, ethanol, iso-propanol, n-butanol and the like, polar solvent such as tetrahydrofuran, dioxane, acetone, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide and the like, non-polar solvent such as benzene, toluene, xylene, chloroform and the like are proposed. Moreover the reaction is performed in a range of from under cooling to the reflux temperature of the solvent. The pressure of hydrogen gas used in this process for production is in a range of from normal pressure to 10 atmospheres.

(0017)

Process E is a process to produce compound (Id) wherein among the compounds represented by the aforesaid general formula (I), Y is $-\text{CH}=\text{CH}-$. According to Process E, Compound (Id) is produced by reacting propiolic acid derivative represented by general formula (VII) on piperazine derivatives having general formula (II) in the absence of solvent or in a solvent. Any solvent can be used as long as it does not hinder the reaction as the organic solvent which is used in the condensation reaction in this process for production, and for example alcohol solvent such as methanol, ethanol, iso-propanol, n-butanol and the like, aprotic polar solvent such as tetrahydrofuran, dioxane, acetone, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide and the like are proposed. Moreover the reaction is performed in a range of from under cooling to the reflux temperature of the solvent.

(0018)

Process F is a process to produce compound of this invention (If). According to Process F, compound (If) is produced by reacting piperazines represented by general formula (Ic) or acid addition salt thereof and hydroxy derivative represented by general formula (VIII) in the presence of acid as dehydrating agent. In formula (VIII), R5 denotes methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, sec-pentyl, n-heptyl, iso-heptyl, cyclopropylmethyl, cyclohexyl, methoxyethyl, methoxy propyl, ethoxyethyl, ethoxy propyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 5-hydroxy pentyl, 2,3-dihydroxypropyl or $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{-R}_6$ group (R6 is 3,4-methylenedioxyphenyl or 3,4,5-trimethoxyphenyl group, and n is 0-3).

(0019)

As far as the reaction process is concerned, the reaction can be carried out using excess of hydroxy derivative and general formula (Ic) or using 1-2 mole equivalent hydroxy derivative and non-polar solvent which does not hinder the condensation reaction thereof. As non-polar solvent used in the condensation reaction in this process for production, any solvent can be used as long as it does not hinder the reaction, and for example benzene system solvent such as benzene, toluene, xylene and the like, aprotic non-polar solvent such as chloroform, dichloromethane, carbon tetrachloride, ethyl ether, iso-propyl ether, tetrahydrofuran and dioxane and the like are proposed. Moreover the reaction is performed in a range of from under cooling to the reflux temperature of the solvent. It is possible to use dilute sulfuric acid, concentrated sulfuric acid, dried hydrochloric acid gas and the like as acid as the dehydrating agent used in the condensation reaction in this process for production.

(0020)

Process G is a process to produce compound represented by general formula (Ih) of this invention. According to Process G, compound (Ih) is produced by reacting halogenated alkyl derivative represented by general formula (IX) with piperazine derivatives having general formula (Ig) in the absence of solvent or in a solvent. In formula (Ig), Z denotes sodium, potassium, calcium and the like, and in formula (IX), X denotes chlorine, bromine or iodine, and R7 denotes methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, sec-pentyl, n-heptyl, iso-heptyl, cyclopropylmethyl, cyclohexyl, methoxyethyl, methoxy propyl, ethoxyethyl, ethoxy propyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 5-hydroxy pentyl or $-(CH_2)_nCH_2-R_6$ group (R_6 is 3,4-methylenedioxyphenyl or 3,4,5-trimethoxyphenyl group, and n is 0-3). As the organic solvent which is used in the condensation reaction in this process for production, any solvent can be used as long as it does not hinder the reaction. For example, alcohol solvent such as methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol and the like, polar solvent such as tetrahydrofuran, dioxane, acetone, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide and the like, non-polar solvent such as benzene, toluene, xylene, chloroform and the like are proposed. Moreover the reaction is performed in a range of from room temperature to the reflux temperature of the solvent.

(0021)

Process H is a process for the production of compound (Ie) wherein among compounds represented by general formula (I), R_2 is $-OH$. According to Process H, compound (Ie) is produced by hydrolysing the compound wherein R_2 in the general formula (I) is 1-4C alkyl group with acid or base in the absence of solvent or in the solvent. In this process for production, hydrochloric acid, sulfuric acid and the like may be proposed as the acid which is used in the hydrolysis. Moreover as base, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate and the like may be proposed, and water, methanol, ethanol, acetone, tetrahydrofuran and the like may be proposed as the reaction solvent. The reaction is performed at a temperature in the range of 0-100°C.

(0022)

Process I is a process to produce compound of this invention (Ii). According to Process I, as first step, by reacting halogenated propine represented by general formula (X) with piperazine derivatives having general formula (II) in the presence of base as acid scavenger in the absence of solvent or in a solvent, propynyl piperazine derivatives represented by general formula (XI) are produced. As the organic solvent which is used in the condensation reaction in this process for

production, any solvent can be used as long as it does not hinder the reaction, and for example, alcohol solvent such as methanol, ethanol, iso-propanol, n-butanol and the like, aprotic polar solvent such as tetrahydrofuran, dioxane, acetone, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide and the like are proposed. Moreover the reaction is performed in a range of from under cooling to the reflux temperature of the solvent. Moreover, for example as the base which is used as the dehydrohalogenation agent, potassium carbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, pyridine, triethylamine and the like may be proposed. As second step, 1-4C alkyl lithium or lithium amide of secondary amine is reacted with propynyl piperazine derivative having general formula (XI) in non-polar solvent under argon gas or nitrogen gas airflow, and by further reacting carbon dioxide with the obtained reaction mixture, it is possible to produce compound (Ii).

(0023)

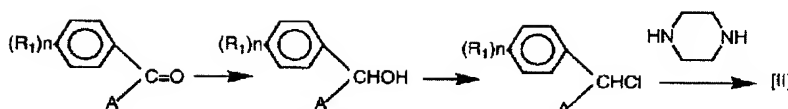
As 1-4C alkyl lithium in this process for production, methyl lithium, ethyl lithium, n-propyl lithium, iso-propyl lithium, n-butyllithium, iso-butyllithium, sec-butyllithium, tert-butyllithium may be proposed. Moreover as lithium amide of secondary amine, lithium diisopropyl amide and the like may be proposed. As non-polar solvent used in the condensation reaction in this process for production, any solvent can be used as long as it does not hinder the reaction, and for example aprotic non-polar solvent such as n-hexane, ethyl ether, iso-propyl ether, tetrahydrofuran, dioxane and the like are proposed. Moreover the reaction is performed in a range preferably of from -78°C to room temperature.

(0024)

Process J is process to produce the compound of this invention (Ig). According to Process J, Compound (Ig) is produced by reacting inorganic base with piperazine derivatives having general formula (Ic). In the general formula (Ig), Z denotes sodium, potassium, calcium and the like. As inorganic base used in the reaction in this process for production, potassium hydroxide, sodium hydroxide, calcium hydroxide, potassium acid carbonate, acidic sodium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate and the like may be proposed.

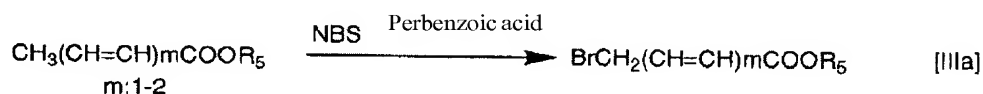
(0025)

The aforesaid compounds represented by general formula (II) used as starting materials in the aforesaid process for the production of compounds of this invention, with some exceptions, are the compounds described in for example Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 67, pp.900, 1978,, and these can be produced using a process represented by following reaction equation.

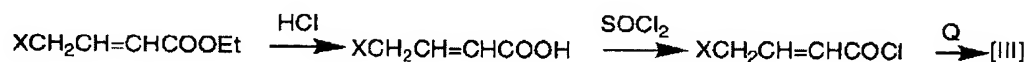


Compounds represented by general formula (III) (and including formula (IIIa)), with some exceptions, are the compounds described in for example Journal of American Chemical Society Vol. 73, pp.3091, 1951,, and can be produced using a process represented by following reaction equation.

Method 1



Method 2



In formula (IIIa) in aforesaid Method 1, R5 denotes the same as above. Moreover in Method 2, Q denotes alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, iso-butanol, sec-butanol, n-pentanol, iso-pentanol, sec-pentanol, n-heptanol, iso-heptanol, cyclopropyl methanol, cyclohexanol, methoxy ethanol, methoxy propanol, ethoxyethanol, ethoxypropanol, 2-hydroxy ethanol, 3-hydroxy propanol, 4-hydroxy butanol, 5-hydroxy pentanol, 2,3-dihydroxy propanol or HO(CH₂)_nCH₂-R₆ group (R₆ and n are the same as above), or amines such as ammonia, methylamine, ethylamine, n-propyl amine, iso-propyl amine or the like.

(0026)

The novel piperazine unsaturated fatty acid derivative represented by the aforesaid general formula (I) of this invention and pharmacologically acceptable salts thereof have excellent antiallergy action, despite the weak antihistaminic action, and are useful as therapeutic agent of bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatosis, urticaria and the like. Besides, compounds of this invention have antibacterial action, and therefore compounds of this invention having antibacterial action as well are extremely clinically useful as antiallergic drug because in allergic diseases, particularly atopic dermatitis, the condition normally progresses with red spots, itchiness, decay, weeping, infection, and aggravation. As administrative form of use the compounds of this invention

as agent, administration can be carried out any orally or aorally. For example as pharmaceutical form of oral administration agent, tablet, encapsulated formulation, powder, fine granule, granule, liquid agent and syrup and the like may be proposed, and as pharmaceutical form of parenteral administration agent, for example, injection, propellant, instillation, patch and suppository and the like may be proposed. Pharmacologically and pharmaceutically permitted additives can be added to preparation of these drugs, and excipient, disintegrating agent or disintegration adjuvant, binding agent, lubricant, coating agent and dye and the like may be used.

(0027)

In oral administration agent, as excipient, dextrose, lactose, D-mannitol, starch, crystalline cellulose and the like; as disintegrating agent, disintegration adjuvant, carboxymethylcellulose, starch, carboxymethylcellulose calcium and the like; as binding agent, hydroxypropylcellulose, hydroxymethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, gelatin and the like; as lubricant, magnesium stearate, talc; and as coating agent, hydroxypropyl methyl cellulose, refined sugar, titanium oxide and the like are usable. On the other hand, in injection, as solvent or solubilizer which can constitute injection in aqueous form or form for dissolution in use, water used for injection, physiological saline, propylene glycol and the like; as isotonicizing agent, dextrose, sodium chloride, D-mannitol, glycerol and the like; as pH regulating agent, component used for pharmaceutical preparations such as inorganic acid, organic acid or inorganic base, organic base or the like can be used. Dose of the compounds of this invention to therapy patient is usually 0.1 mg-300 mg per day per adult with oral administration, however, it can be suitably increased and decreased depending on age, symptoms and the like.

(0028)**Examples**

Below this invention will be further described in greater detail by reference to Reference Examples and Examples. However, this invention is not restricted to these.

Reference Example 1**Production of 4-bromo butenoic acid iso-propyl amide**

i). 4-bromo butenoic acid :

20 ml anhydrous ethanol solution of 10.57 g (0.055 mole) of 4-bromo butenic acid ethyl ester was cooled to -15°C, and, under stirring, 20 mL of 5N-KOH aqueous solution is added dropwise gradually and is stirred for one hour 30 minutes. It is stirred at 0°C for further two hours, and thereafter the reaction liquid is concentrated under reduced pressure and the residue is washed with

ethanol, and the aqueous layer is acidified with 10 % dilute sulfuric acid under cooling, and extraction is carried out with ether, dried and the solvent is eliminated by distillation, and anhydrous magnesium sulphate is added to the residue, and thereafter, it is shaken with warm ligroin, and supernatant is decanted and recovered. This operation is repeated several times and following combining and cooling, the target prism-like crystals, mp. 63-69°C, yield 3.4 g (37.5 %) are thereby obtained.

NMR δ (CDCl₃) ppm 3.91-4.25 (m, 2H), 5.80-6.33 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.82-7.41 (m, 1H), 9.55 (s, 1H).

Mass spectrometry EI-MS m/z 164(M⁺)

CI-MS m/z 165 (M⁺ +1).

(0029)

ii). 4-bromo butenoic acid chloride :

15 mL of anhydrous chloroform solution of 8.46 g (0.051 mole) of 4-bromo butenoic acid is cooled, and thionyl chloride of 5.4 ml (0.077 mole) is added dropwise and is heated under reflux for one hour 30 minutes. The reaction mixture is distilled under reduced pressure, and the target yellow oily material of boiling point 82-87°C /21 mm Hg, yield 4.16 g (49 %) is obtained.

iii). 4-bromo butenoic acid iso-propyl amide :

8 ml anhydrous chloroform solution of 25 g (0.014 mole) of 4-bromo butenoic acid chloride is added under ice cooling gradually dropwise to 0.83 g (0.013 mole) of iso-propyl amine, 1.9 ml (0.013 mole) triethylamine, 4 mL anhydrous chloroform solution, and is heated under reflux at room temperature for five hours. The reaction liquid is washed with water and is dried with anhydrous magnesium sulphate, and next solvent is eliminated by distillation under reduced pressure, and the residue is subjected to silica gel column chromatography (eluting solvent: chloroform) and the target pale yellowish white prism-like crystals, mp. 67-70°C, yield 2.04 g (76.4 %) are obtained.

(0030)

Reference Example 2.

Production of ((4-aceto amino phenyl) phenylmethyl) piperazine.

i). 4-aceto aminobenzo phenone :

10 g (0.051 mole) of 4-aminobenzo phenone and triethylamine in equimolar amount are suspended in 50 mL anhydrous chloroform, and 20 ml anhydrous chloroform solution of 4.4 g (0.056 mole) of

acetyl chloride is added dropwise under ice cooling, and the mixture is stirred at room temperature overnight without further treatment. The reaction liquid is washed with water and is dried with anhydrous magnesium sulphate, and thereafter the solvent is eliminated by distillation, and straw-coloured crystals of 13.81 g (quantitative) are obtained. The obtained crude crystals are recrystallised from ethyl acetate, and the target substance 7.87 g (64.5 %), of mp. 142-148°C is obtained.

ii). 4-aceto amino benzhydrol :

7.87 g (0.033 mole) of 4-aceto aminobenzo phenone is suspended in anhydrous ethanol and sodium borohydride in an equimolar amount is added a little at a time and the mixture is stirred at room temperature for three hours 30 minutes. After completion of the reaction, the solvent is eliminated by distillation, and the residue is dissolved in ethyl acetate, and it is washed with water and is dried with anhydrous magnesium sulphate, and thereafter, it is concentrated under reduced pressure, and the target 4-aceto amino benzhydrol 8.15 g (quantitative) of mp. 126-132°C is obtained as pale yellow crystals.

(0031)

iii). (4-aceto amino phenyl) phenylmethyl chloride :

1.2 g (0.005 mole) of 4-aceto amino benzhydrol is dissolved in anhydrous chloroform, and thionyl chloride 0.55 ml (0.0075 mole) is added dropwise under ice cooling, and the mixture is refluxed for one hour 30 minutes. On completion of the reaction, the solvent is eliminated by distillation, and is used for the next reaction without being refined.

iv). ((4-aceto amino phenyl) phenylmethyl) piperazine :

2.58 g (0.03 mole) of anhydrous piperazine and triethylamine of equimolar amount are suspended in 12 mL of anhydrous chloroform, and 13 ml anhydrous chloroform solution of 1.29 g (0.005 mole) of 4-aceto amino benzhydrol chloride is added dropwise under ice cooling, and it is stirred at room temperature overnight without further treatment. On completion of the reaction, the reaction liquid is washed with water and is extracted with 5 % hydrochloric acid, and it is neutralized with saturated sodium bicarbonate, and it is extracted with chloroform and is dried with anhydrous magnesium sulphate, and thereafter the solvent is eliminated by distillation, and the target substance comprising a dark yellow amorphous solid 1.47 g (95 %) is obtained.

NMR δ (CDCl₃) ppm 2.07 (s, 3H), 2.18-3.25 (m, 9H), 4.20 (s, 1H), 6.95-7.68 (m, 9H), 8.02 (s, 1H).

Mass spectrometry EI-MS m/z 309(M⁺)

CI-MS m/z 310 (M⁺ +1).

(0032)

Reference Example 3

Production of 6-bromo-2,4-hexadienoic acid ethyl ester.

32.4 g (0.23 mole) of ethyl sorbate, 40.6 g (0.228 mole) of N-bromo succinimide (NBS) and 0.53 g benzoyl peroxide are suspended in 140 mL benzene, and it is refluxed for 20 hours. After cooling the reaction solution, it is washed with water, and the benzene layer is dried with anhydrous magnesium sulphate, and then concentrated under reduced pressure. The residue is subjected to silica gel column chromatography (eluting solvent: ethyl acetate ester : hexane = 1 : 50) and a straw-coloured oily substance 10.45 g (26.8 %) is obtained.

NMR δ (CDCl₃) ppm 1.15-1.50 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 3.97-4.45 (m, 4H), 5.80-6.49 (m, 3H), 7.05-7.53 (m, 1H).

Mass spectrometry EI-MS m/z 218(M⁺)

CI-MS m/z 219 (M⁺ +1).

(0033)

Reference Example 4

Production of 1-(diphenylmethyl)-4-(2-propynyl) piperazine

2.52 g (0.010 mole) of 1-(diphenylmethyl) piperazine and 1.01 g (0.010 mole) of triethylamine are dissolved in 40 mL methanol, and 1.19 g (0.010 mole) of 3-bromo-1-propyne is added at room temperature. The reaction solution is refluxed for four hours, and it is concentrated after cooling, and the residue is dissolved in dichloromethane, and it is washed with water. The organic layer is dried with anhydrous magnesium sulphate, and thereafter, it is concentrated, and the residue is subjected to silica gel column chromatography (eluting solvent: dichloromethane) and the target fraction is concentrated, and the obtained crude crystals are recrystallised from 2-propanol, and 1.67 g (58 %) target substance of mp. 88-90°C is obtained.

NMR δ (CDCl₃) ppm 2.22 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.35-2.64 (m, 8H), 3.25 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 1H), 7.10-7.51 (m, 10H).

Mass spectrometry EI-MS m/z 290(M⁺)

CI-MS m/z 291 (M⁺ +1).

(0034)

Reference Example 5Production of 1-((4-chloro phenyl) phenylmethyl)-4-(2-propynyl) piperazine

14.3 g (0.050 mole) of 1-(4-chloro benzhydryl) piperazine and 5.56 g (0.055 mole) of triethylamine are dissolved in 200 mL benzene, and 6.54 g (0.055 mole) of 3-bromo-1-propyne is added with ice cooling. The reaction solution is refluxed for one hour, and it is concentrated after cooling, and the residue is dissolved in dichloromethane, and washed with water. The organic layer is dried with anhydrous magnesium sulphate, and thereafter, it is concentrated, and the residue is subjected to silica gel column chromatography (eluting solvent: dichloromethane : methanol = 50 : 1) and the target substance 13.6 g (84 %) is obtained as a yellow oily material.

NMR δ (CDCl₃) ppm 2.18 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.34-2.58 (m, 8H), 3.20 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 7.02-7.35 (m, 9H).

(0035)**Example 1 (Process A)**Production of 4-(4-((4-chloro phenyl) phenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-butenic acid ethyl ester • dihydrochloride (Compound Number 5)

4.3 g (0.015 mole) of 1-(4-chloro benzhydryl) piperazine is suspended in 40 mL benzene, and 5.01 g (0.02 mole) of 4-bromo crotonic acid ethyl ester and equimolar amount of triethylamine are added, and it is refluxed for five hours. The reaction liquid is cooled and washed with water and is dried with anhydrous magnesium sulphate, and next it is concentrated under reduced pressure. Residue is subjected to silica gel column chromatography (eluting solvent: chloroform : methanol = 100 : 1) and a yellow oily material 4.67 g (78.1 %) is obtained. The obtained oily substance is formed into hydrochloride using hydrochloric acid methanol (16 %), and the obtained crude crystals are recrystallised from ethanol, and the target substance is obtained with mp. 191-196°C, yield 2.84 g (47.5 %).

(0036)**Example 2 (Process B)**Production of (E)-4-(4-((4-chloro phenyl) phenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-butenic acid ethyl ester • dihydrochloride (Compound Number 83)

Mixture of 28.5 g (0.25 mole) of (E)-2-butenic acid ethyl ester, 44.5 g (0.25 mole) of N-bromo succinimide, 0.1 g benzoyl peroxide and 100 mL dried benzene is refluxed for six hours. It is filtered after cooling, and the filtrate is washed consecutively with 0.5 % sodium hydrogen sulphate aqueous solution, water and saturated aqueous sodium chloride solution, dried with anhydrous

magnesium sulphate, and thereafter it is concentrated. By distilling the obtained residue, 29.8 g (62 %) (E)-4-bromo-2-butenic acid ethyl ester of boiling point 84-85°C /10 mmHg is obtained. Thereafter 8.6 g (0.03 mole) of 1-(4-chloro benzhydryl) piperazine is suspended in 50 mL benzene, and 6.36 g (0.033 mole) of (E)-4-bromo-2-butenic acid ethyl ester and the equimolar amount of triethylamine are added, and it is refluxed for one hour. The reaction liquid is cooled, washed with water and dried with anhydrous magnesium sulphate, and next it is concentrated under reduced pressure. Residue is subjected to silica gel column chromatography (eluting solvent: dichloromethane : methanol = 30 : 1) and the obtained yellow oily material is made into hydrochloride with hydrochloric acid methanol (16 %), and the obtained crude crystals are recrystallised from 2-propanol, and the target substance is obtained with mp. 196-200°C, yield 5.76 g (41 %).

(0037)

Example 3 (Process C)

Production of (Z)-4-(4-((4-chloro phenyl) phenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-butenic acid ethyl ester • maleate (Compound Number 95)

14.6 g (0.1 mole) of 4-chloro-2-butyric acid ethyl ester is dissolved in 100 mL acetone, and catalytic hydrogenation reduction is carried out at ambient temperature under hydrogen pressure of 1 atm in the presence of 1.1g of Lindlar catalyst for 18 hours. On completion of the reaction, it is filtered, and the filtrate is concentrated, and the residue is subjected to silica gel column chromatography (eluting solvent: hexane : acetone = 30 : 1) and (Z)-4-chloro-2-butenic acid ethyl ester 4.98g is obtained as a colourless oily substance. This compound is used for the next reaction without being purified furthermore. This compound 1.48 g (0.01 mole) and 1.43 g (0.005 mole) of 1-(4-chloro benzhydryl) piperazine are dissolved in 30 mL benzene, and it is refluxed for 12 hours in the presence of 1.01 g (0.01 mole) of triethylamine and one drop of DMF. It is filtered after cooling, and concentrate the filtrate, and the residue is subjected twice to silica gel column chromatography (eluting solvent: dichloromethane : methanol = 50 : 1), and 0.43 g yellow oily material is obtained. This Compound is made into maleate in accordance with conventional procedures, and, by recrystallising twice from ethyl acetate ester / methanol, 0.09 g of the white crystalline target substance is obtained with mp. 164-166°C.

(0038)

Example 4 (Process D)

Production of (Z)-4-(4-((4-chloro phenyl) phenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-butenic acid ethyl ester / maleate (Compound Number 95)

2.41 g (0.0067 mole) of 4-(4-((4-chloro phenyl) phenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-butyric acid ethyl ester is dissolved in 50 mL acetone, and catalytic hydrogenation reduction is carried out at room temperature under hydrogen pressure of 1 atm in the presence of 0.16g Lindlar catalyst. The reaction is allowed to complete after 7 hours, and the reaction solution is filtered, and concentrate the filtrate, and the residue is subjected to silica gel column chromatography (eluting solvent: dichloromethane : methanol = 50 : 1) and pale yellow oily substance is obtained. It is made into maleate in accordance with conventional procedures, and, by recrystallising twice with ethyl acetate ester / methanol, the target substance 0.81 g (26 %) is obtained with mp. 164-166°C, .

(0039)

Example 5 (Process E)

Production of 3-(4-((4-chloro phenyl) phenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-propenoic acid ethyl ester (Compound Number 1)

2.87 g (0.01 mole) of 1-(4-chloro benzhydryl) piperazine is dissolved in 7 mL ethanol, and 1.29 g (0.013 mole) of ethyl propiolate and 7 mL ethanol mixed solution is added dropwise under ice cooling. It is left to stand for a while, and thereby precipitated crystals are recovered by filtration, and white crystals of 2.5 g (65.8 %) are obtained. The obtained crude crystals are recrystallised from ethanol, and the target substance is obtained with mp. 106-108°C, yield 1.95 g (51.3 %).

(0040)

Example 6 (Process F)

Production of 4-(4-((4-chloro phenyl) phenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-butyric acid iso-propyl ester • dihydrochloride (Compound Number 7)

1 g (0.003 mole) of 4-(4-((4-chloro phenyl) phenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-butyric acid is dissolved in 100 mL iso-propanol, and 1 mL concentrated sulfuric acid is added dropwise under ice cooling, and it is refluxed overnight. The solvent which remains in a small amount is eliminated by distillation under reduced pressure, and water is added to the residue, neutralized with sodium carbonate, and extracted with ether. The ether layer is dried with anhydrous magnesium sulphate, and next it is concentrated under reduced pressure, and a straw-coloured oily substance 1.1 g (quantitative) is obtained. The obtained oily substance is made into hydrochloride using hydrochloric acid methanol solution (9.9 %) and the obtained crude crystals are recrystallised from ethanol, and the target substance of colourless needle crystal is obtained with mp. 195-199°C, yield 0.71 g (64.5 %).

(0041)

Example 7 (Process G)

Production of 4-(4-((4-chloro phenyl) phenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-butenic acid 3-hydroxypropyl ester • dihydrochloride (Compound Number 17)

1.17 g (0.003 mole) of 4-(4-((4-chloro phenyl) phenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-butenic acid sodium salt was dissolved in 15 mL anhydrous ethanol, and 3-bromo-1-propanol 0.27 ml (0.003 mole) was added, and the mixture was refluxed for 70 hours. Solvent is eliminated by distillation, and thereafter the residue is dissolved in ethyl acetate, washed with water, dried, and thereafter, concentrated under reduced pressure. The residue is subjected to silica gel column chromatography (eluting solvent: chloroform : methanol = 50 : 1) and a yellow oily material 0.32 g (25 %) is obtained. The obtained oily substance is made into hydrochloride using hydrochloric acid methanol (9.9 %) and the 0.28 g (21.9 %) target substance of straw-coloured amorphous is obtained.

(0042)

Example 8 (Process H)

Production of 4-(4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-butenic acid (Compound Number 56)

4.4 g (0.012 mole) of 4-(4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-butenic acid ethyl ester is dissolved in 43 mL of 5 % hydrochloric acid, and it is refluxed for two hours 30 minutes. After cooling, it is adjusted to pH7.2 with saturated sodium bicarbonate solution, and it is extracted with chloroform. Chloroform layer is dried with anhydrous magnesium sulphate, and next it is concentrated under reduced pressure. Residue is subjected to silica gel column chromatography (eluting solvent: chloroform : methanol = 10 : 1) and 1.68 g (42 %) white crystals are obtained. The obtained crude crystals are recrystallised from methanol, and the target substance is obtained with mp. 108-110°C, yield 1.07 g (26.7 %).

(0043)

Example 9 (Process I)

Production of 4-(4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-butyric acid (Compound Number 57)

1.45 g (0.005 mole) of 1-(diphenylmethyl)-4-(2-propynyl) piperazine is dissolved in 50 mL anhydrous ether, and n-butyllithium • n-hexane solution (1.6M) is added dropwise in an amount of 3.8 ml (0.006 mole) at -78°C under nitrogen purging. Without carrying out further treatment, it is stirred for 30 minutes, and thereafter, carbon dioxide is discharged in excess amount, and it is warmed to room temperature slowly. 30 mL water is added carefully and the mixture is washed with ether, and thereafter the aqueous layer is separated and recovered. The aqueous layer is made slightly acidic with 10 % hydrochloric acid aqueous solution, and it is extracted twice with dichloromethane. The organic layer is dried with anhydrous magnesium sulphate, and thereafter the

organic layer is concentrated, and by recrystallising the residue from ethanol-methanol mixture solution, 0.82 g (49 %) of the target substance comprising white prism crystals is obtained with mp. 112-115°C.

(0044)

Example 10 (Process J)

Production of 4-(4-((4-chloro phenyl) phenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-butenic acid • sodium salt
(Compound Number 60)

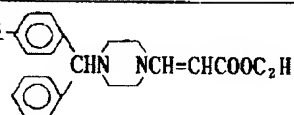
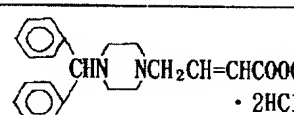
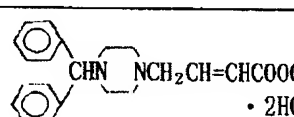
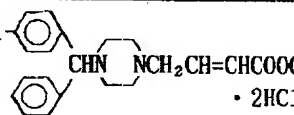
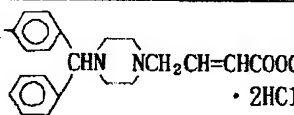
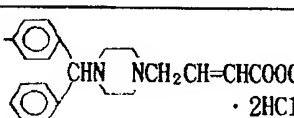
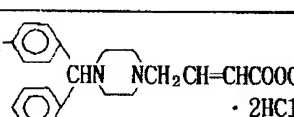
0.2 g (0.0005 mole) of 4-(4-((4-chloro phenyl) phenylmethyl)-1-piperazinyl)-2-butenic acid is dissolved by heating in 8 mL ethanol, and after cooling, an equimolar amount of 2 ml ethanol solution of sodium hydroxide added dropwise via filter paper, and white crystals are obtained with mp. 214-222°C, yield 0.23 g (quantitative) by eliminating the solvent by distillation.

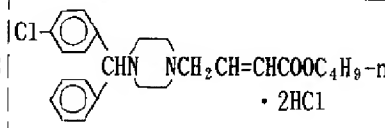
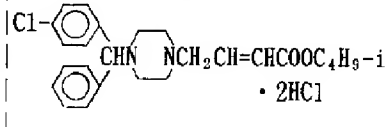
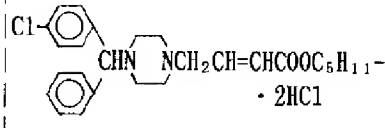
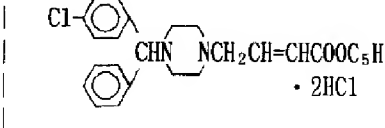
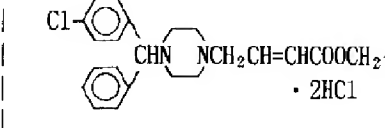
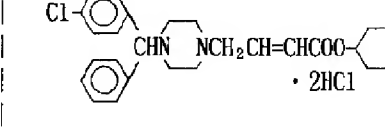
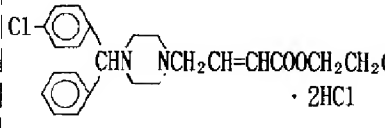
(0045)

Compounds shown in the following Tables are produced using the process same as processes described in the said Examples.

The headings in all the following Tables are the same as on the first page of the Tables.

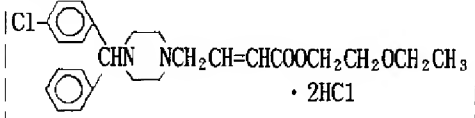
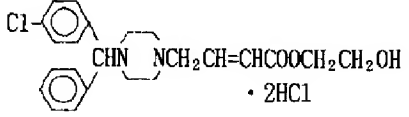
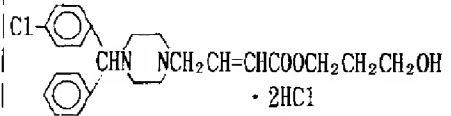
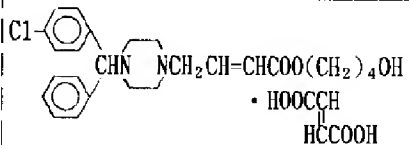
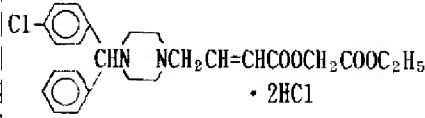
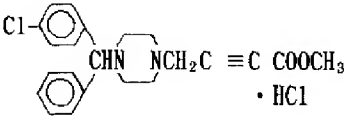
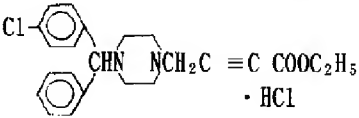
Table 1

Compound No.	Structural formula	mp.(°C) recrystallising solvent	¹ H NMR	Mass spectrometry Cim/z EIm/z
1	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN(CCNc2ccccc2)C(=O)OCC</chem>	106-108 EtOH	1. 1-1.35(t, 3H), 2. 25-2.6(m, 4H), 3. 05-3.4(m, 4H), 3. 9-4.35(d, 2H), 4. 2(1H, S), 4. 5-4.8(d, 1H), 7. 1-7.55(m, 10H)	384 385
2	 <chem>c1ccc(cc1)CN(CCNc2ccccc2)C(=O)OC</chem> • 2HCl	171-175 EtOH	2. 45(s, 8H), 3. 0-3.3(d, 2H), 3. 7(s, 3H), 4. 25(s, 1H), 5. 8-6.2(d, 1H), 6. 5-7.1(m, 1H), 7. 1-7.6(m, 10H)	350 351
3	 <chem>c1ccc(cc1)CN(CCNc2ccccc2)C(=O)OCC</chem> • 2HCl	170-175 EtOH	1. 1-1.4(t, 3H), 2. 95(s, 8H), 3. 05-3.2(d, 2H), 4. 0-4.4(q, 3H), 5. 85-6.15(d, 1H), 5. 7-7.2(m, 1H), 7. 2-7.6(m, 10H)	364 365
4	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN(CCNc2ccccc2)C(=O)OC</chem> • 2HCl	147-151 EtOH	2. 45(s, 8H), 3. 0-3.2(d, 2H), 3. 7(s, 3H), 4. 2(s, 1H), 5. 8-6.2(d, 1H), 6. 7-7.1(m, 1H), 7. 1-7.5(m, 9H)	384 385
5	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN(CCNc2ccccc2)C(=O)OCC</chem> • 2HCl	191-196 EtOH	1. 2-1.4(t, 3H), 2. 5(s, 8H), 3. 1-3.3(d, 2H), 4. 05-4.45(q, 3H), 5. 85-6.25(d, 1H), 6. 6-7.1(m, 1H), 7. 15-7.60(m, 9H)	399 (M ⁺ +1) 399
6	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN(CCNc2ccccc2)C(=O)OCC</chem> • 2HCl	186-189 iso-ProH	0.8-1.05(t, 3H), 1.5-2.0(m, 2H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(t, 1H), 5.8-6.1(m, 1H), 6.5-7.5(m, 9H)	412 413
7	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN(CCNc2ccccc2)C(=O)OCC</chem> • 2HCl	172-176 MeOH	1. 1-1.4(t, 6H), 2. 5(s, 8H), 3. 05-3.30(d, 2H), 4. 25(s, 1H), 4. 85-5.30(m, 1H), 5. 75-6.15(d, 1H), 6. 7-7.15(m, 1H), 7. 35(m, 9H)	412 413

化合物 No	構造式	融点 (°C) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 CI _m /z EI _m /z
8	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHN}-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOC}_4\text{H}_9-n$ $\cdot 2\text{HCl}$	170-175 iso-PrOH	0.8-2.0(m, 7H), 2.45(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(t, 2H), 4.3(s, 1H), 5.8-6.1(m, 1H), 6.6-7.5(m, 10H)	426 427
9	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHN}-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOC}_4\text{H}_9\text{-iso}$ $\cdot 2\text{HCl}$	132-137 iso-PrOH	0.9-1.0(d, 6H), 1.5-2.1(m, 1H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 3.85-4.0(d, 2H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.1(m, 1H), 6.7-7.5(m, 9H)	426 427
10	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHN}-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOC}_5\text{H}_{11-n}$ $\cdot 2\text{HCl}$	154-159 iso-PrOH	0.9-2.0(m, 9H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.1(d, 2H), 4.0-4.3(t, 2H), 4.3(s, 1H), 5.7-6.0(m, 1H), 6.5-7.5(m, 9H)	440 441
11	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHN}-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOC}_5\text{H}_{11}\text{-iso}$ $\cdot 2\text{HCl}$	130-135 iso-PrOH	0.9-1.0(d, 6H), 1.5-2.0(m, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(t, 2H), 4.3(s, 1H), 5.8-6.05(m, 1H), 6.6-7.5(m, 9H)	440 441
12	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHN}-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOCH}_2-\text{cyclopropyl}$ $\cdot 2\text{HCl}$	125-130 iso-PrOH	0.2-1.5(m, 5H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 3.95-4.05(d, 2H), 4.3(s, 1H), 5.9-6.2(m, 1H), 6.7-7.5(m, 10H)	424 425
13	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHN}-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOO}-\text{cyclohexyl}$ $\cdot 2\text{HCl}$	146-152 iso-PrOH	1.0-2.1(m, 10H), 2.2(s, 1H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.25(d, 2H), 4.2(s, 1H), 5.7-6.2(d, 1H), 6.1-7.0(m, 1H), 7.1-7.6(s, 9H)	452 453
14	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHN}-\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ $\cdot 2\text{HCl}$	124-128 iso-PrOH	2.5(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.4(s, 3H), 3.5-3.8(m, 2H), 4.1-4.3(m, 3H), 5.8-7.5(m, 11H)	428 429

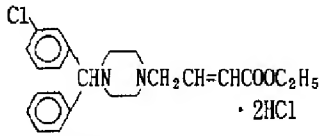
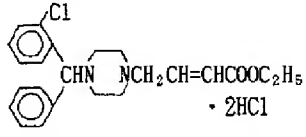
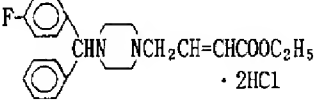
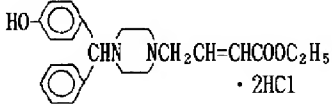
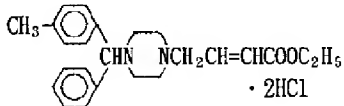
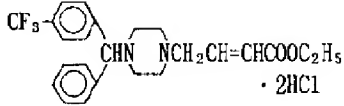
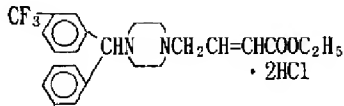
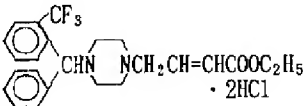
【0047】

【表3】

化合物 No	構造式	融点 (°C) 再結晶 溶媒	¹ H NMR	質量 分析値 CI m/z EI m/z
15	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)C/C=C/C(=O)OCCOCC</chem> • 2HCl	123-128 iso-PrOH	1.0-1.3(t, 3H), 2.4(s, 3H) 3.0-3.2(d, 2H), 3.3-3.8(m, 4H), 4.1-4.3(m, 3H), 5.8-7.5(m, 11H)	442 443
16	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)C/C=C/C(=O)OCCO</chem> • 2HCl	---	1.25-1.7(m, 2H), 2.4-2.95(m, 8H), 3.25-3.5(d, 2H), 4.2-4.6(m, 3H), 6.0-6.4(d, 1H), 6.7-7.1(m, 1H), 7.3-7.7(m, 9H)	414 415
17	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)C/C=C/C(=O)OCCCO</chem> • 2HCl	---	1.75-2.25(m, 2H), 2.3-3.35(m, 8H), 3.1-3.35(d, 2H), 3.6-3.9(t, 2H), 4.2-4.5(m, 3H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.55-7.1(m, 1H), 7.1-7.6(m, 9H)	428 429
18	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)C/C=C/C(=O)OCCCCO</chem> • HOOCCH ₂ CH ₂ COOH	153-157 AcOEt	1.6-1.7(m, 4H), 2.42(s, 8H) 3.0-3.15(d, 2H), 3.4(t, 2H) 4.1(t, 2H), 4.18(s, 1H), 5.9(d, 1H), 6.62-6.8(m, 1H), 7.03-7.35(m, 9H)	--- 443
19	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)C/C=C/C(=O)OCC(=O)OCC</chem> • 2HCl	130-135 iso-PrOH	1.1-1.35(t, 3H), 2.4(s, 8H) 3.1-3.4(d, 2H), 4.0-4.4(q, 2H), 4.2(s, 1H), 4.55(s, 2H) 5.8-7.5(m, 11H)	456 457
20	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)C/C=C/C(=O)OC</chem> • HCl	125-128	2.39-2.62(m, 8H), 3.42(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.20(s, 1H) 7.10-7.40(m, 9H)	382 383
21	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)C/C=C/C(=O)OCC</chem> • HCl	122-125	1.30(t, 3H), 2.42-2.70(m, 8H), 3.48(s, 2H), 4.25(q, 2H) 4.36(s, 1H), 7.15-7.48(m, 9H)	396 397

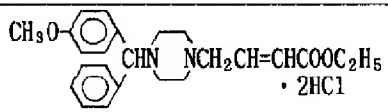
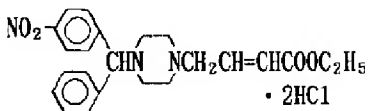
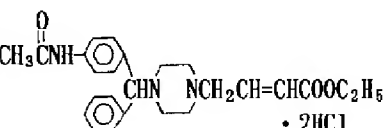
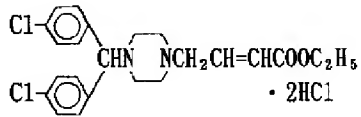
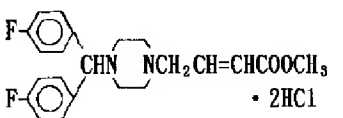
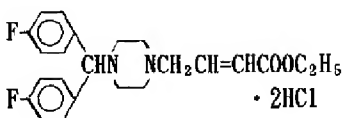
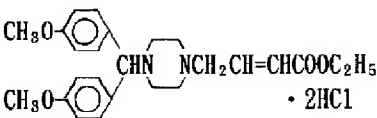
【0048】

【表4】

化合物 No	構造式	融点 (℃) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 CI _m /z EI _m /z
22	 • 2HCl	182-186 EtOH/ MeOH	1. 1-1.55(t, 3H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3. 2(d, 2H), 3. 95-4. 4(m, 3H), 5. 7-6. 1(d, 1H), 6. 5- 7. 5(m, 10H)	398 399
23	 • 2HCl	181-186 EtOH	1. 1-1. 4(t, 3H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3. 2(d, 2H), 3. 9-4. 3(q, 2H), 4. 75(s, 1H), 5. 65-6. 1 (d, 1H), 7. 1-7. 4(m, 10H)	398 399
24	 • 2HCl	185-189	1. 1-1. 35(t, 3H), 2. 2(s, 8H), 2. 9-3. 1(d, 2H), 3. 8-4. 2(q, 3H), 5. 6-6. 0(d, 1H), 6. 5- 7. 0(m, 1H), 7. 1-7. 4(m, 9H)	382 383
25	 • 2HCl	170-175	1. 1-1. 4(t, 3H), 2. 5(s, 8H), 3. 0-3. 2(d, 2H), 4. 0-4. 4(m, 3H), 5. 8-7. 5(m, 11H)	---
26	 • 2HCl	161-164 EtOH	1. 15-1. 45(t, 3H), 2. 25(s, 3 H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3. 2(d, 2 H), 4. 0-4. 4(q, 2H), 4. 2(s, 1H), 5. 8-6. 15(d, 1H), 6. 7- 7. 5(m, 10H)	378 379
27	 • 2HCl	206-210 EtOH	1. 15-1. 5(t, 3H), 2. 5(s, 8H), 3. 1-3. 3(d, 2H), 4. 0-4. 5(q, 2H), 4. 35(s, 1H), 5. 8-6. 2 (d, 1H), 6. 7-7. 2(m, 1H), 7. 2 -7. 7(m, 9H)	---
28	 • 2HCl	193-196 EtOH	1. 3-1. 6(t, 3H), 2. 6(s, 8H), 3. 2-3. 45(d, 2H), 4. 1-4. 5(m, 3H), 5. 8-6. 3(d, 1H), 6. 6-7 . 1(m, 1H), 7. 2-7. 9(m, 9H)	432 433
29	 • 2HCl	98-102	1. 1-1. 5(t, 3H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3. 3(d, 2H), 3. 9-4. 4(q, 2H), 4. 7(s, 1H), 5. 7-6. 1(d, 1H), 6. 7-8. 2(m, 10H)	432 433

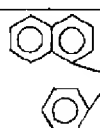
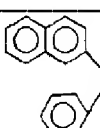
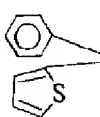
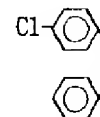
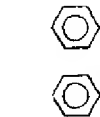
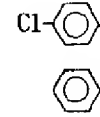
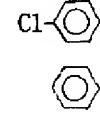
【0049】

【表5】

化合物 No	構造式	融点 (℃) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 CI m/z EI m/z
30	 • 2HCl	181-185 EtOH	1.1-1.4(t, 3H), 2.45(s, 8H) 3.0-3.2(d, 2H), 3.75(s, 3H) 4.0-4.4(q, 2H), 4.2(s, 1H) 5.8-6.15(d, 1H), 6.5-7.5 (m, 10H)	--- ---
31	 • 2HCl	135-140	1.15-1.4(t, 3H), 2.45(s, 8H) , 3.0-3.2(d, 2H), 3.95-4.4 (q, 3H), 5.7-6.1(d, 1H), 6.6 5-7.1(m, 1H), 7.25(s, 5H), 7.4-7.7(d, 2H), 8.0-8.2(d, 2H)	409 410
32	 • 2HCl	148-153	1.1-1.5(t, 3H), 2.1(s, 3H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.3(d, 2H) , 3.9-4.45(m, 3H), 5.7-6.2(d, 1H), 6.4-7.0(m, 1H), 7.0- 7.8(m, 10H)	421 422
33	 • 2HCl	212-217 EtOH	1.15-1.45(t, 3H), 2.45(s, 8 H), 3.05-3.3(d, 2H), 4.0- 4.45(q, 2H), 4.2(s, 1H), 5.8 -6.2(d, 1H), 6.7-7.2(m, 1H) , 7.3(s, 8H)	432 433
34	 • 2HCl	171-175 EtOH	2.45(s, 8H), 3.05-3.25(d, 3H), 3.7(s, 3H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.1(d, 1H), 6.8-7.5(m, 9H)	386 387
35	 • 2HCl	196-199 EtOH	1.2-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.3(d, 2H), 4.0-4.5(q, 3H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.8- 7.6(m, 9H)	400 401
36	 • 2HCl	164-169 EtOH	1.15-1.5(t, 3H), 2.5(s, 8H) , 3.05-3.25(d, 2H), 3.75(s, 6H), 4.0-4.45(q, 2H), 4.2(s , 1H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.7-7 .5(m, 9H)	--- ---

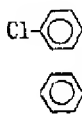
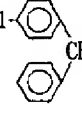
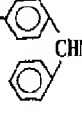
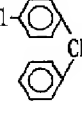
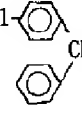
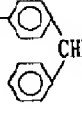
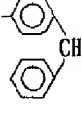
【0050】

【表6】

化合物 No	構造式	融点 (℃) 再結晶 溶媒	¹ H NMR	質量 分析値 CI m/z EI m/z
37	 • 2HCl	176-179 iso-PrOH	1.1-1.35(t, 3H), 2.5(s, 8H) 3.05-3.15(d, 2H), 4.0-4.3(q, 2H), 5.0(s, 1H), 5.8-6.1(d, 1H), 6.7-8.5(m, 13H)	414 415
38	 • 2HCl	155-161 iso-PrOH	1.05-1.3(t, 3H), 2.4(s, 8H) 3.0-3.2(d, 2H), 3.95-4.35(q, 2H), 4.35(s, 1H), 5.75-6.1(d, 1H), 5.7-7.1(m, 1H), 7.1-7.9(m, 12H)	414 415
39	 • 2HCl	160-163 iso-PrOH	1.32-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H) 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(q, 2H), 4.65(s, 1H), 5.8-6.0(d, 1H), 6.7-7.5(m, 9H)	370 371
40	 • 2HCl	137-142	2.2-2.7(m, 8H), 3.6-3.8(m, 8H), 4.2(s, 1H), 5.15(s, 1H), 7.0-7.5(m, 9H)	414 415
41	 • 2HCl	177-181 EtOH	1.0-1.3(t, 3H), 2.35(s, 8H) 2.9-3.1(d, 2H), 3.9-4.3(q, 3H), 5.55-5.90(d, 1H), 6.0-7.05(m, 3H), 7.05-7.5(m, 11H)	390 391
42	 • HOOCCCH2COOH	192-194 AcOEt/ MeOH	2.15-2.75(m, 8H), 2.95-3.3(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.35(s, 1H), 5.75-6.5(m, 3H), 7.0-7.65(m, 10H) (DMSO-d6)	410 411
43	 • 2HCl	162-167 EtOH	1.1-1.4(t, 3H), 2.9(s, 8H) 3.0-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(m, 3H), 5.65-6.0(d, 1H), 6.0-7.2(m, 3H), 7.2-7.45(m, 10H)	424 425

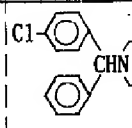
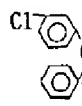
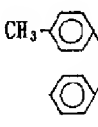
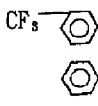
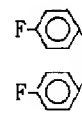


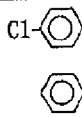
【0051】

【表7】

化合物 No	構造式	融点 (°C) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 Clm/z Elm/z
44	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ $\cdot \text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	177-179 AcOEt	1. 1-1.4(t, 3H), 2. 9(s, 8H), 3. 0-3.2(d, 2H), 4. 0-4.4(m, 3H), 5. 65-6.0(d, 1H), 6. 0-7 2(m, 3H), 7. 2-7.45(m, 10H)	424 425
45	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_3\text{H}_7-n$ $\cdot \text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	174-177 AcOEt/ MeOH	0. 7-1.1(t, 3H), 1. 4-1.85(m, 2H), 2. 15-2.65(m, 8H), 2. 9 -3.3(m, 2H), 3. 9-4.2(t, 2H) 4. 3(s, 1H), 5. 85-6.5(m, 3H) , 6. 8-7.65(m, 10H)(DMSO-d ₆)	438 439
46	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_3\text{H}_7-\text{iso}$ $\cdot \text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	186-192 AcOEt/ MeOH	1. 35-1.6(d, 6H), 2. 4-2.85(m, 8H), 3. 25-3.5(m, 2H), 4. 5 5(s, 1H), 4. 9-5.35(m, 1H), 5 9-6.65(m, 3H), 7. 2-7.75(m, 9H)(DMSO-d ₆)	438 439
47	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_4\text{H}_9-n$ $\cdot 2\text{HCl}$	153-160 iso-PrOH	0. 8-1.0(m, 3H), 1. 15-1.6(m, 4H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3.1(d, 2H), 4. 08(t, 2H), 4. 18(s, 1H) , 5. 62-5.85(d, 1H), 6. 0-6. 7(m, 3H), 7. 0-7.3(m, 9H)	452 453
48	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_4\text{H}_9-n$ $\cdot \text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	176-181 AcOEt/ MeOH	0. 8-1.0(m, 3H), 1. 15-1.6(m, 4H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3.1(d, 2H), 4. 08(t, 2H), 4. 18(s, 1H) , 5. 62-5.85(d, 1H), 6. 0-6. 7(m, 3H), 7. 0-7.3(m, 9H)	452 453
49	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_4\text{H}_9-\text{iso}$ $\cdot \text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	188-191 AcOEt/ MeOH	0. 75-1.15(d, 6H), 1. 75-2.2 (m, 1H), 2. 5-3.05(m, 8H), 3. 3-3.6(d, 2H), 3. 85-4.1(d, 2 H), 4. 35(s, 1H), 5. 75-6.8(m, 3H), 7. 0-7.65(m, 10H)	452 453
50	 $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_5\text{H}_{11}-n$ $\cdot \text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	159-162 AcOEt/ MeOH	0. 65-1.9(m, 9H), 2. 2-3.0(m, 8H), 3. 25-3.75(d, 2H), 3. 9 5-4.4(q, 3H), 5. 7-6.5(m, 3H) , 7. 0-7.65(m, 10H)	466 467

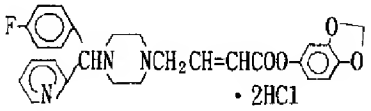
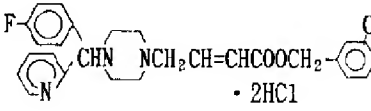
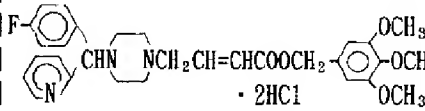
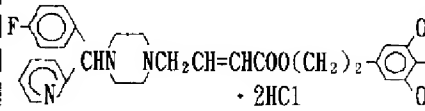
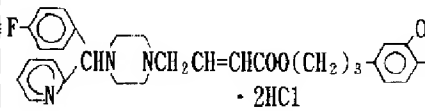
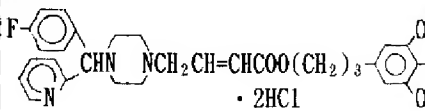
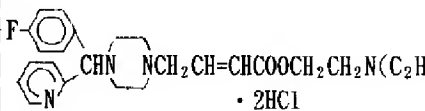
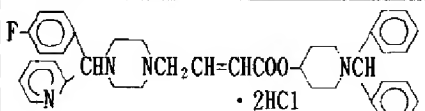
【0052】

【表8】

化合物 No	構造式	融点 (℃) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 CIn/z EIn/z
51	 $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_5\text{H}_{11}-\text{iso}$ $\cdot \text{HOOCCH}=\text{CHCOOH}$	155-158 AcOEt/ MeOH	0.7-1.15(d, 6H), 1.3-1.8(m, 3H), 2.65(s, 8H), 3.2-3.5(d, 2H), 3.9-4.35(q, 3H), 5.7(-6.75(m, 3H), 7.0-7.7(m, 10H))	466 467
52	 $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ $\cdot \text{HOOCCH}=\text{CHCOOH}$	200-203 AcOEt/ MeOH	1.12-1.45(t, 3H), 2.4(s, 8H), 2.93-3.2(d, 2H), 3.91-4.4(m, 3H), 5.6-5.9(d, 1H), 5.95-6.8(m, 3H), 6.93-7.45(m, 10H)	424 425
53	 $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ $\cdot \text{HOOCCH}=\text{CHCOOH}$	191-193 AcOEt/ MeOH	1.12-1.5(t, 3H), 2.25(s, 3H), 2.68(s, 8H), 3.15-3.5(d, 2H), 3.9-4.45(q, 3H), 5.5-6.9(m, 3H), 6.9-7.75(m, 10H)	404 405
54	 $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ $\cdot \text{HOOCCH}=\text{CHCOOH}$	180-183 AcOEt	1.1-1.5(t, 3H), 2.45(s, 8H), 2.85-3.4(d, 2H), 3.95-4.4(m, 3H), 5.6-6.85(m, 3H), 6.9-7.75(m, 10H)	458 459
55	 $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ $\cdot 2\text{HCl}$	150-156 EtOH	1.1-1.4(t, 3H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(q, 3H), 5.65-5.9(d, 1H), 6.0-7.1(m, 3H), 7.1-7.4(m, 9H)	426 427
56	 $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOH}$	108-112 MeOH	1.8-2.7(m, 8H), 2.8-3.3(m, 2H), 4.1(s, 1H), 5.5-6.7(m, 2H), 6.8-7.7(m, 10H) (DMSO-d ₆)	336 337
57	 $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCOOH}$	112-115 EtOH/ MeOH	2.4-2.72(m, 8H), 3.5(s, 2H), 4.32(s, 1H), 6.54(s, 1H), 7.1-7.5(m, 10H)	--- 333 (M ⁺ -1)
58	 $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOH}$	109-113 MeOH	2.0-2.8(m, 8H), 3.1(s, 2H), 4.05(s, 1H), 5.6-6.2(d, 1H), 6.4-6.8(m, 1H), 6.8-7.3(m, 9H) (CD ₃ OD+CDCl ₃)	370 371

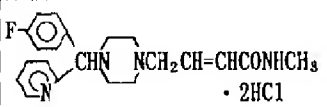
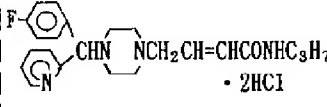
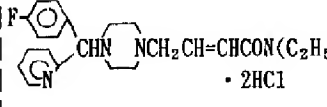
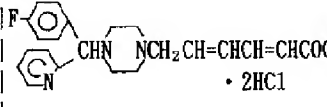
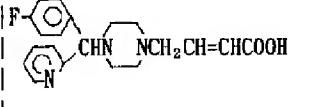
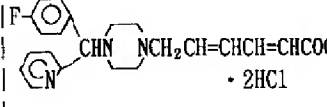
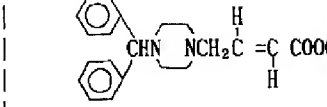
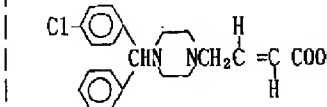
【0053】

【表9】

化合物 No	構造式	融点 (°C) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 CI _{m/z} EI _{m/z}
67	 • 2HCl	89-92	2.5(s, 8H), 3.15-3.25(d, 2H), 4.4(s, 1H), 6.0(s, 2H), 6.15-8.65(m, 12H)	475 476
68	 • 2HCl	78-81	2.45(s, 8H), 3-3.2(d, 2H), 4.46(s, 1H), 5.05(s, 2H), 5.9(s, 2H), 5.8-8.6(m, 13H)	490 490
69	 • 2HCl	69-72	2.5(s, 8H), 3.0-3.5(d, 2H), 3.85(s, 9H), 4.3-4.7(m, 2H), 5.1(s, 1H), 6.1-6.4(m, 2H), 6.5-8.55(m, 11H)	535 536
70	 • 2HCl	72-77	2.5(s, 8H), 3.5-3.7(m, 2H), 3.95(s, 9H), 4.1-4.6(m, 3H), 6.45(s, 2H), 5.85-8.6(m, 10H)	549 550
71	 • 2HCl	72-77	1.6-3.0(m, 4H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.25(t, 3H), 4.66(s, 1H), 5.9(s, 2H), 5.9-8.65(m, 13H)	549 550
72	 • 2HCl	72-77	1.8-3.0(m, 4H), 3.15-3.3(m, 2H), 3.9(s, 9H), 4.0-4.4(t, 2H), 4.5(s, 1H), 5.9-8.6(m, 12H)	563 564
73	 • 2HCl	---	0.95-1.2(t, 6H), 2.5(s, 8H), 2.35-2.9(m, 6H), 3.0-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(t, 2H), 4.4(s, 1H), 5.8-8.6(m, 10H)	454 455
74	 • 2HCl	87-90	1.5-2.5(m, 17H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.3(s, 1H), 4.5(s, 1H), 5.8-8.6(m, 11H)	604 605

【0055】

【表11】

化合物 No	構造式	融点 (℃) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 CI m/z EI m/z
75	 • 2HCl	87-91	2.5(s, 8H), 2.8-3.0(d, 3H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.5(s, 1H), 5.5-8.6(m, 11H)	368 369
76	 • 2HCl	74-79	1.1-1.2(d, 6H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.9-4.4(m, 1H), 4.4(s, 1H), 5.5-8.6(m, 11H)	396 397
77	 • 2HCl	66-69	1.0-1.5(t, 6H), 2.5(s, 8H), 3.0-3.6(m, 6H), 4.45(s, 1H), 6.2-8.6(m, 10H)	410 411
78	 • 2HCl	95-99	1.15-1.4(t, 3H), 2.45(s, 8H), 3.15-3.25(d, 2H), 4-4.4(m, 2H), 4.4(s, 1H), 5.65-8.5(m, 12H)	409 410
79	 • 2HCl	164-167	2.55(s, 8H), 3.1-3.39(m, 2H), 4.48(s, 1H), 5.8-8.75(m, 10H) (CDCl ₃ +CD ₃ OD)	355 356
80	 • 2HCl	117-120	2.65(s, 8H), 3.25(m, 2H), 4.45(s, 1H), 5.75-8.5(m, 12H)	381 382
81	 • 2HCl	185-191 iso-PrOH	1.24(t, 3H), 2.48(s, 8H), 3.12(dd, 2H), 4.2(q, 2H), 4.22(s, 1H), 5.9(d, J=15, 1H), 6.68-7.02(m, 1H), 7.05-7.42(m, 10H)	364 364
82	 • 2HCl	140-145 iso-PrOH	2.37(s, 8H), 2.92-3.25(d, 2H), 3.74(s, 3H), 4.15(s, 1H), 5.67-6.05(d, J=15, 1H), 6.44-6.9(m, 1H), 6.95-7.45(m, 9H)	384 385

【0056】

【表12】

化合物 No	構造式	融点 (℃) 再結晶 溶媒	H' NMR	質量 分析値 CI m/z EI m/z
83	 $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CHN(CH}_2\text{)}_5\text{NCH}_2\text{-C(=CH-COOCH}_2\text{CH}_3\text{)-H} \cdot 2\text{HCl}$	196-200 iso-PrOH	1.26(t, 3H), 2.48(s, 8H), 3.12(d, 2H), 4.14(q, 2H), 4.24(s, 1H), 5.96(d, J=15, 1H), 6.72-7.00(m, 1H), 7.12- 7.50(m, 9H)	398 399
84	 $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CHN(CH}_2\text{)}_5\text{NCH}_2\text{-C(=CH-COOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH)-H} \cdot \text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	170-172 AcOEt	1.24(t, 3H), 2.48-2.8(m, 8H), 3.32(d, 2H), 4.14(q, 2H), 4.25(s, 1H), 5.98(d, J=15, 1H), 6.68(s, 2H), 7.11-7.4 (m, 9H)	398 399
85	 $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CHN(CH}_2\text{)}_5\text{NCH}_2\text{-C(=CH-COOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH)-H} \cdot 2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	161-164 AcOEt/ MeOH	1.25(t, 3H), 2.66(bs, 4H), 3.15(bs, 4H), 3.80(d, 2H), 4.10(q, 2H), 4.30(s, 1H), 6. 102(d, J=15, 1H), 6.10(s, 2H), 6.50-6.80(m, 1H), 7.00-7. 40(m, 9H)	399 399
86	 $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CHN(CH}_2\text{)}_5\text{NCH}_2\text{-C(=CH-COOC}_3\text{H}_7\text{-n)-H} \cdot 2\text{HCl}$	180-185 iso-PrOH	0.73-1.12(d, 6H), 1.41-1.8 7(m, 2H), 2.4(s, 8H), 2.95-3 2(d, 2H), 3.9-4.28(t, 3H), 5.7-6.05(d, J=15.6, 1H), 6. 49-7.5(m, 10H)	412 413
87	 $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CHN(CH}_2\text{)}_5\text{NCH}_2\text{-C(=CH-COOC}_3\text{H}_7\text{-iso)-H} \cdot 2\text{HCl}$	193-196 iso-PrOH	1.0-1.5(d, 6H), 2.4(s, 8H), 2.86-3.25(d, 2H), 4.15(s, 1 H), 4.73-5.21(m, 1H), 5.62- 6.1(d, J=15.6, 1H), 6.45-7. 45(m, 10H)	412 413
88	 $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CHN(CH}_2\text{)}_5\text{NCH}_2\text{-C(=CH-COOC}_4\text{H}_9\text{-n)-H} \cdot 2\text{HCl}$	173-178 iso-PrOH	0.7-1.6(m, 7H), 2.45-2.6(m , 8H), 3.32(d, 2H), 4.02(t, 2 H), 4.2(s, 1H), 6.0(d, J=15, 1H), 6.62(s, 2H), 6.95-7.38 (m, 9H)	426 427
89	 $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CHN(CH}_2\text{)}_5\text{NCH}_2\text{-C(=CH-COOC}_4\text{H}_9\text{-n)-H} \cdot \text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	169-172 AcOEt/ MeOH	0.7-1.6(m, 7H), 2.45-2.6(m , 8H), 3.32(d, 2H), 4.02(t, 2H), 4.2(s, 1H), 6.0(d, J=15 , 1H), 6.62(s, 2H), 6.95-7.3 8(m, 9H)	426 427

【0057】

【表13】

(0057)

Table 13

Compound No.	Structural formula	Imp.(°C) (recrystallizing solvent)	H ¹ NMR	Mass spectrometry Cim/z Elm/z
90		182-186 iso-PrOH	1. 1-1.42(t, 3H), 2. 26(s, 3H), 2. 45(s, 8H), 3. 01-3.35(d, 2H), 3. 95-4.4(m, 3H), 5. 7-6.11(d, J=15, 1H), 6. 65-7.52(m, 10H)	378 379
91		187-191 iso-PrOH	1. 1-1.5(t, 3H), 2. 41(s, 8H), 2. 82-3.3(d, 2H), 3. 91-4.35(q, 3H), 5. 7-6.1(d, J=15, 1H), 6. 22-7.64(m, 9H)	400 401
92		104-111 MeOH	2. 38(bs, 8H), 3. 12(d, 2H), 5. 22(bs, 1H), 5. 84(d, J=15, 1H), 6. 52-6.88(m, 1H), 7. 12-7.48(m, 9H) (DMSO-d6+CDCl3)	370 371
93		---	[α] _D = +6.6	398 399
94		---	[α] _D = -6.6	398 399
95		164-166 AcOEt/ MeOH	1. 6(t, 3H), 2. 7(bs, 4H), 3. 25(bs, 4H), 4. 15(q, 2H), 4. 30(d, 2H), 4. 35(s, 1H), 6. 05(d, J=12, 1H), 6. 15(s, 2H), 6. 15-6.5(m, 1H), 7. 05-7.35(m, 9H)	398 399

(0058)

Pharmacological Test

As regards the compounds of this invention, Pharmacological Test process and the results thereof

are shown below.

Test Example 1

Passive cutaneous anaphylaxis (PCA) inhibitory action

This test was carried out in accordance with the process of Tada, Okumura (Tada,T. and Okumura,T.: J. Immunol. 106, 1002-1011, 1971). 1000 times diluent of anti DNP-Ascaris serum made in accordance with Tada, Okumura process was intracutaneously injected by 0.05 ml / site at 4 points into the back of Wistar type male rat (150-200g weight), and passive sensitisation was carried out. After 48 hours, 0.5 % Evans blue physiological saline solution 0.5 ml /100 g including DNP-Ascaris 0.25 mg was injected intravenously without anaesthetic, and a reaction induced. The rat was bled to death by vigorously striking head after 40 minutes, and the skin was peeled off, and leakage dye at injection site was extracted and was determined. Moreover, the test compound was administered orally 1 hour before inducing the reaction. The inhibition ratio was compared with a case wherein 0.7 % methyl cellulose aqueous solution was administered orally as control. The results are shown in Table 15 (sic). As shown in the Table, all the compounds showed stronger action than compound A. Moreover, the comparative agent Ketotifen showed the action to the same degree as described in the literature.

(0059)

Table 14

Compound No.	Rat PCA inhibition rate (%) (10 mg/kg-po)	Compound No.	Rat PCA inhibition rate (%) (10 mg/kg-po)
2	78.1	47	85.1
3	93.6	48	70.3
4	81.0	55	92.3
5	92.4	56	71.3
6	81.5	58	79.3
7	81.2	59	76.0
8	76.6	70	75.6
9	70.4	81	88.5
10	71.1	82	81.3
11	82.3	83	81.3
12	77.2	84	82.1
13	74.1	85	72.8
16	70.8	86	85.4
17	72.5	87	90.9
18	75.2	88	87.6
19	81.3	89	74.4
22	87.3	90	91.1
23	78.5	91	84.5
24	74.0	92	72.8
26	85.5	93	71.4
28	90.5	95	68.5
34	70.9	Compound A	68.3
35	91.4		
43	93.6	Ketotifen	56.9-69.9
44	70.0		

(0060)

Test Example 2Antihistaminic action

After having been bleeding to death a Hartley system female guinea pig (500-650g weight) by vigorously striking the head, about 10-25cm of ileum was extracted from the ileocecum, and sample of 3 cm long made. The sample was suspended while applying a 0.5 g load in a Magnus tube which was filled with Tyrode liquid ($30 \pm 1^\circ\text{C}$) under 95 % O_2 + 5% CO_2 % mixed gas aeration. It was left to stand for about 60 minutes, and one-shot application of histamine ($3 \times 10^{-7}\text{M}$) was carried out after the sample had stabilised. The contraction was measured and the isotonicity was recorded using an isotonicity transducer. After the contraction had become uniform, the test compound was pre-treated for three minutes, and the inhibitory action was investigated. The result was shown as EC_{50} value. The results are shown in Table 16 (sic). As shown in Table 16 (sic), all the compounds showed weaker antihistaminic action than Compound A and comparative agent Ketotifen.

(0061)

Table 15

Compound No.	Extracted ileum anti-His EC ₅₀ value (M)	Compound No.	Extracted ileum anti-His EC ₅₀ value (M)
2	1.9 x 10 ⁻⁷	58	1.3 x 10 ⁻⁶
3	2.6 x 10 ⁻⁷	60	2.9 x 10 ⁻⁶
4	9.7 x 10 ⁻⁷	64	1.1 x 10 ⁻⁶
5	9.0 x 10 ⁻⁷	66	7.4 x 10 ⁻⁷
6	1.7 x 10 ⁻⁶	67	1.4 x 10 ⁻⁶
7	5.7 x 10 ⁻⁶	68	2.9 x 10 ⁻⁷
9	3.1 x 10 ⁻⁵	69	1.5 x 10 ⁻⁶
11	3.5 x 10 ⁻⁶	70	9.5 x 10 ⁻⁷
12	3.5 x 10 ⁻⁶	71	5.8 x 10 ⁻⁷
14	6.0 x 10 ⁻⁷	72	6.4 x 10 ⁻⁷
15	1.2 x 10 ⁻⁶	73	1.9 x 10 ⁻⁶
16	2.8 x 10 ⁻⁷	74	5.5 x 10 ⁻⁶
17	5.8 x 10 ⁻⁷	75	1.5 x 10 ⁻⁶
19	1.0 x 10 ⁻⁶	77	7.9 x 10 ⁻⁷
23	1.3 x 10 ⁻⁶	78	3.4 x 10 ⁻⁷
24	3.7 x 10 ⁻⁷	79	4.5 x 10 ⁻⁶
26	1.2 x 10 ⁻⁶	80	2.4 x 10 ⁻⁶
27	3.5 x 10 ⁻⁶	81	4.4 x 10 ⁻⁷
28	3.5 x 10 ⁻⁶	83	7.8 x 10 ⁻⁷
30	2.6 x 10 ⁻⁶	87	1.1 x 10 ⁻⁶
31	1.9 x 10 ⁻⁶	92	1.1 x 10 ⁻⁶
34	5.4 x 10 ⁻⁷	93	5.0 x 10 ⁻⁶
35	1.2 x 10 ⁻⁶	94	2.7 x 10 ⁻⁶
37	4.2 x 10 ⁻⁷	Compound A	9.5 x 10 ⁻⁸
39	5.2 x 10 ⁻⁷		
43	1.5 x 10 ⁻⁶	Ketotifen	4.0-5.5 x 10 ⁻⁹
56	3.1 x 10 ⁻⁶		

(0062)

Test Example 3Konzett & Rossler method test.

1 ml of 10 % ovalbumin was injected subcutaneously and intraperitoneally into Hartley system female guinea pig, and the guinea pig sensitised. About 3 weeks after sensitization, the guinea pig was anaesthetised with urethane and the trachea cannula having a branch was intubated, and it was connected to a respirator. It was immobilised by intravenous injection of gallamine, and artificial respiration was carried out. The antigen was challenged at a point when respiration was stabilised, and respiratory tract anaphylaxis (IgG dependency histamine twitch) was induced, and the change in respiratory tract pressure at the time was measured using the Konzett & Rossler method over ten minutes. Moreover, the test compound was administered orally one hour before antigen challenge. The inhibition ratio at the time of treatment with drug was indicated as % on taking the respiratory tract pressure change area under the curve for one hour in sensitized guinea pig administered with solvent as being 100 %. The results are shown in Table 17 (sic). As shown in Table 17 (sic), all the compounds showed an action equivalent or better or better than Compound A. Moreover, the comparative agent Ketotifen showed an action to about the same extent as described in the literature.

(0063)

Table 16

Compound No.	Konzett & Rossler inhibition rate (%) (10 mg/kg-po)	Compound No.	Konzett & Rossler inhibition rate (%) (10 mg/kg-po)
3	90.3	58	81.6
5	94.9	60	90.1
6	84.9	83	82.8
7	89.2	Compound A	83.9
9	96.3		
30	76.5	Ketotifen	75.6*
35	90.1		

* 30 µg/kg-po.

(0064)

Test Example 4Toxicity test

Test compound was administered orally to ICR strain male mouse (25-35g weight) which had been fasted overnight, and the assessed as being alive or dead for 24 hours. The result was shown by minimum lethal dose. The results are shown in Table 18 (sic). All the compounds shown in Table 18 (sic) showed toxicity lower than pre-existing drug used as comparative agent and Ketotifen. Accordingly, the compounds of this invention are compounds with extremely high safety, and long term continuous use is possible as pharmaceutical.

Table 17

Compound No.	Mouse acute toxicity Maximum indifferent dose [fatal dose] (mg/kg-po)	Compound No.	Mouse acute toxicity Maximum indifferent dose [fatal dose] (mg/kg-po)
2	[>500]	67	[>1000]
3	[>500]	68	[>1000]
4	[>500]	70	[>1000]
5	[>500]	72	[>1000]
8	[>500]	79	[>1000]
10	[>500]	87	[>500]
11	[>500]	88	[>500]
26	[>500]	90	[>500]
27	[>500]		
33	[>500]	Compound A	[>500]
37	[>500]		
39	[>500]	Ketotifen	[500]
66	[>1000]		

(0065)

Advantages Afforded by this Invention

Piperazine unsaturated fatty acid derivatives of this invention (I) and addition salts thereof show excellent effects in tests with respect to various kinds of allergic actions. Moreover, antibacterial action of this compound was examined with yellow staphylococci and the like, and as a result, it was shown to have antibacterial action. The progression of the condition in an allergic disease, particularly atopic dermatitis, always proceeds with red spot, itchiness, decay, weeping, infection

and aggravation, and because piperazine unsaturated fatty acid derivatives of this invention (I) and addition salt thereof have an antibacterial action as well, they are particularly clinically useful. Accordingly, the compounds of this invention, regardless of the weak antihistaminic action, have excellent antiallergy action and antiasthmatic action as well as low toxicity, and are useful as therapeutic agent of allergic disease or asthma.

Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions (Abbreviated)

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.

The Full Terms and Conditions of Business of Rising Sun Communications Ltd. may be found at the web site address <http://www.risingsun.co.uk/Terms_of_business.html>